

AUTOIMMUNHÄMOLYTISCHE ANÄMIEN

BEI MALIGNEN HÄMATOLOGISCHEN SYSTEMERKRANKUNGEN

Kasuistik und Literaturübersicht

Martha Katharina Bierbach-Bauer

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0050

Aus der II. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

AUTOIMMUNHÄMOLYTISCHE ANÄMIEN
BEI MALIGNEN HÄMATOLOGISCHEN SYSTEMERKRANKUNGEN
Kasuistik und Literaturübersicht

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Martha Katharina Bierbach-Bauer

aus Budapest

Mainz 1974

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. J. Fischer

Referent:

Professor Dr. Dr. K. H. Meyer zum Büschenfelde

Korreferent:

Professor Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung:

26. Februar 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN I · RUF 0 61 32 / 57 11



GLIEDERUNG

	Seite
1. Einleitung	1
2. Fragestellung	3
3. Material und Methoden	4
4. Ergebnisse	9
5. Diskussion	17
5.1. Diskussion zur Problematik	17
5.2. Diskussion diagnostischer Probleme	17
5.2.1. Anämie	17
5.2.2. Hämolyse	18
5.2.3. Autoimmunisation	19
5.3. Diskussion eigener Ergebnisse	21
5.3.1. Verteilung und Häufigkeit	21
5.3.2. Zeitliche Zusammenhänge	24
5.3.3. Diskussion zur Interpretation beson- derer Befunde	25
5.3.3.1. Klinische Befunde	25
5.3.3.2. Klinisch-chemische Befunde	29
5.3.3.3. Serologische Befunde	35
5.4. Diskussion pathogenetischer Probleme	39
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	50
8. Abkürzungen	76

1. EINLEITUNG

Anämien unterschiedlicher Ausprägung sind häufig Leitsymptom hämatologischer Systemerkrankungen. Pathogenetisch können diesen Anämien verschiedene Ursachen zugrunde liegen: Blutverlust, Verdrängung durch Knochenmarkinfiltration, Knochenmarkaplasie durch vorangegangene Strahlen- oder Zytostatikabehandlung, Ausschüttungshemmung der Erythrocyten in die Peripherie oder metabolische Störungen der Hämoglobinsynthese. Neben diesen Blutungs- und produktionsbedingten Anämien gibt es eine weitere Form, die durch vorzeitige Zerstörung und vermehrten Abbau der Erythrocyten in der Peripherie charakterisiert ist. Diese Formen werden als hämolytische Anämien (HA) bezeichnet und in angeborene und erworbene HA unterteilt (Dacie, 1954).

Bereits Anfang des Jahrhunderts wurden als mögliche den HA zugrunde liegende Ursachen biphasische Autohämolytine (Donath und Landsteiner, 1904), das Phänomen der Autoagglutination (Widal et al., 1908) und das Auftreten von Hämolytinen (Chauffard und Troisier, 1908; Chauffard und Vincent, 1909) beschrieben. Erst durch die Entwicklung des Coombstests durch Coombs et al. (1945) und dessen Weiterentwicklung durch Boormann et al. (1946) konnte man mit dem systematischen Nachweis von Antikörpern als verantwortlichem Agens diese Form der HA als autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) von anderen Formen der HA abgrenzen. Unter AIHA versteht man eine HA, die durch zirkulierende im Patienten selbst gebildete AK hervorgerufen wird, die sich im Gegensatz zu den Isoantikörpern gegen die eigenen Erythrocyten und sogar ihre noch nicht zirkulierenden Vorstufen richten. Die AIHA werden unterteilt einerseits in primäre oder idiopathische mit unbekannter Aetiologie (Dacie, 1955) und andererseits in sekundäre (Watson, 1939) oder auch symptomatische Formen (Singer und Dameshek, 1941).

Bei der idiopathischen AIHA handelt es sich um eine völlig eigenständige Krankheitsgruppe. Dagegen tritt die symptomatische Form im Gefolge von anderen Grundkrankheiten auf. Am häufigsten sind dies Kollagenosen, besonders der LED (Sage und Forbes, 1968; Duneabat und Muercke, 1966; Cohen und Waxman, 1967; Illis, 1962; Shulman und Harvey, 1964; Wassermann et al., 1955; Dubois, 1952; Videbaek, 1962 c; Sarles und Levin, 1959; Pirofsky, 1968; Harvey et al., 1954; Traverso et al., 1964;

Pisciotta et al., 1951; Shearn und Pirofsky, 1952; Seip, 1960; Angeloni et al., 1963; Dameshek, 1958; Miller, D.G., 1967; Mackay et al., 1964; Michael et al., 1951), bestimmte Karzinome wie Ovarial- und Magen-Ca (Brook und Kronwaler, 1965; Miescher et al., 1958; Ellis und Westermann, 1965; Pirofsky, 1968; Colomb, 1962; Yam et al., 1966), Virusinfekte (Crosby und Rappaport, 1956; Beickert und Sprössig, 1959; Dacie, 1954; Dausset und Colombani, 1959; Green und Goldberg, 1960; Pisciotta, 1955; Siegenthaler, 1952; Vivell, 1954; Schubotho, 1965) und hämatologische Systemerkrankungen (Dacie, 1955).

Durch die erweiterten diagnostischen Möglichkeiten in der Erkennung der Grundkrankheiten verschiebt sich das Verhältnis der idiopathischen zur symptomatischen immer mehr zugunsten der letzteren Form der AIHA (Crosby und Rappaport, 1957; Videbaek, 1962 a und b).

2. FRAGESTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand des vorliegenden Krankengutes von 222 Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen retrospektiv folgende Fragen zu klären:

1. Bei welchen hämatologischen Erkrankungen in unserer Klinik kam die AIHA hauptsächlich vor?
2. In welcher Häufigkeit trat sie auf?
3. Wie verhalten sich die hier gefundenen Ergebnisse zu denen der Literatur?
4. Welche Hinweise ergeben sich daraus zur Aetiologie bzw. Pathogenese der AIHA im Rahmen hämatologischer Systemerkrankungen?

3. MATERIAL UND METHODEN

Das dieser Arbeit zugrundeliegende Krankengut umfaßt 222 Patienten. Es wurde ausgewählt aus der Gesamtheit der im Zeitraum vom 1. 1. 1964 bis 31. 12. 1969 in der II. Medizinischen Uniklinik Mainz stationär behandelten Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen. Da ab 1964 mit größerer Häufigkeit serologische Untersuchungen durchgeführt wurden, wurde dieser Zeitpunkt als Beginn der Auswertung gewählt. Von den ursprünglich 258 Krankengeschichten wurden 36 wegen unklarer Diagnose oder nicht ausreichender Einzeluntersuchungen nicht berücksichtigt. Im übrigen hätten sich auch zu viele Einzelgruppen mit 1 oder 2 Fällen je Krankheitsbild ergeben, so daß eine statistische Auswertung und Aussage problematisch geworden wäre. Um statistisch auswertbare Krankheitsgruppen zu erhalten, mußten eigenständige Krankheitsbilder wie z.B. M. Werlhof und Thrombocytopenie bzw. Agranulocytose und ausgeprägte Leukopenie unter einer zusammenfassenden Krankheitsbezeichnung subsummiert werden. Die Auswahl der Patienten erfolgte lediglich aufgrund der Diagnose ohne Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Beruf oder anderen Parametern. Dabei wurde das Kollektiv von 222 Patienten folgenden neun Krankheitsgruppen zugeordnet:

1. chronische lymphatische Leukämie
2. akute myeloische Leukämie
3. chronische myeloische Leukämie
4. Lymphogranulomatose
5. Lymphosarkom/Retikulosarkom
6. Plasmocytom
7. Panmyelopathie/Osteomyelofibrose
8. Leukopenie/Agranulocytose
9. Thrombocytopenie/M. Werlhof

Zur Diagnosestellung wurden anamnestische, klinische und laborchemische Daten herangezogen, im wesentlichen Blutbild, Knochenmark-, Beckenkamm- und Organpunktate sowie histologische Untersuchungen, Elektrophorese, Röntgen-, Isotopen-, cytochemische, serologische und immunologische Verfahren.

Die Unterteilung der einzelnen Krankheitsgruppen je nach Vorhandensein von Anämie, Hämolysen und Autoimmunisation erfolgte auf Grund folgender Parameter:

Anämie:

Erythrocytenzahl

Hämoglobingehalt

Hb_E

Hämolysen:

1. Hämolysenzeichen: Ikterus

Gesamtbilirubin

Indirektes Bilirubin

Urobilinogen im Urin

Hämoglobinurie

Bilirubin im Urin

Eisen i.S.

Haptoglobin i.S.

Osmotische Resistenz

Eisenbindungskapazität

Milzgröße

2. Kompensationszeichen: Knochenmarkcytologie

a) KM-Beschaffenheit

b) erythro-granulopoetisches Verhältnis

c) erythropoetische Reifungszahl

Retikuloctose

Erythrocytenform

3. Isotopenuntersuchungen: Bestimmung der Erythrocytenlebensdauer mit radioaktivem Chrom Milzszintigramm

Für die Diagnose der Anämie wurde ein unterer Grenzwert der Erythrocyten und des Hb bei Männern von $4,0 \text{ Mio/mm}^3$ bzw. $14,0 \text{ g/100 ml}$ und bei Frauen von $3,5 \text{ Mio/mm}^3$ bzw. $12,0 \text{ g/100 ml}$ gesetzt.

Eine eindeutig positive Hämolysen wurde angenommen, wenn drei der o.g. Hämolysenkriterien erfüllt waren. Waren jedoch für zwei der geforderten Kriterien wiederholt extrem pathologische Werte vorhanden, so wurde auch dieses im Sinne einer eindeutigen positiven Hämolysen ausgelegt.

Zur Diagnose der Autoimmunisierung waren folgende serologische Untersuchungen von Bedeutung:

	direkter	
Wärmeagglutinine:		Coombstest
	indirekter	
Kälteagglutinine		
Wärmehämolysine		
Kältehämolysine		

Eine Autoimmunisierung wurde angenommen, wenn ein oder mehrere der aufgezählten Antikörper vorhanden waren. Geachtet wurde auch auf Leukocyten- und Thrombocytenantikörper ferner auf LE-Zellen, LE-Latex- und RF-Latex-Test sowie ASH und CRP. Diese Untersuchungen hatten lediglich ergänzenden Charakter.

Zur Auswertung der AIHA im Rahmen der genannten hämatologischen Systemkrankheiten konnten von 222 Patienten 122 herangezogen werden, bei denen Antikörperuntersuchungen vorlagen. Das Vorhandensein von AK bei positiver, fraglicher und negativer Hämolysen innerhalb der einzelnen neun Krankheitsgruppen wurde tabellarisch festgehalten. Da aufgrund der Unterteilung der Hämolysen in positiv, fraglich und negativ die Anzahl der Fälle innerhalb der einzelnen Gruppen nicht ausreichte, um eine Signifikanzberechnung für jede einzelne Krankheitsgruppe durchzuführen, wurden diese Tabellen unter Vernachlässigung der fraglichen Hämolysenfelder zu 2 x 2-Tafeln umgeformt und nach der statistischen Methode, der Kombination von 2 x 2-Tafeln nach P. ARMITAGE (1971) zusammengefaßt. Anhand eines Beispiels soll dieses Vorgehen erläutert werden.

	HA+	HA-	
AK +	2	0	2
AK -	2	5	7
	4	5	9

Die dargestellte 2 x 2-Tafel beinhaltet die Gegenüberstellung von positiver und negativer HA mit den positiven und den negativen AK-befunden. Der Inhalt der Beispieltabelle entspricht den gefundenen Daten bei der CLL. Die einzelnen Zeilen wurden entsprechend dem folgenden Schema durch Zeilen- und Spaltenindices definiert.

	Spalte 1	Spalte 2	
Zeile 1	1. 1.	1. 2.	Zeilen-Summe 1
Zeile 2	2. 1.	2. 2.	Zeilen-Summe 2
	Spalten-Summe 1	Spalten-Summe 2	Gesamt-Summe

Die einzelnen so gekennzeichneten Zellen finden sich als Tabellenkopf in der Gesamttabelle wieder. Der Inhalt einer jeden Zelle entspricht unseren Beobachtungswerten ($b_{11} \dots b_{22}$). Die dazugehörigen Erwartungswerte werden nach folgender Formel errechnet:

Zeilensumme x Spaltensumme dividiert durch Gesamtsumme. An unserem Beispiel vorgerechnet: Für $b_{11} = 2 \frac{2 \times 4}{9} = 0,888 = e_{11}$

Dem Beobachtungswert 2 entspräche also der Erwartungswert 0,888 (s. Gesamttabelle, letzte Zeile).

Die Beobachtungs- bzw. Erwartungswerte einer jeden Zeile sind die Eingangsgrößen unserer Gesamttabelle. In jeder Zeile der Gesamttabelle spiegelt sich die 2 x 2-Tafel der entsprechenden Krankheitsgruppe wieder.

Sowohl Beobachtungswerte als auch Erwartungswerte der entsprechenden Zeilen aller 2 x 2-Tabellen (jeweils eine Spalte) wurden addiert. Aus der Summe der Beobachtungswerte und der Summe der Erwartungswerte wurde auf die übliche Weise χ^2 errechnet.

	b_{11}	e_{11}	b_{12}	e_{12}	b_{21}	e_{21}	b_{22}	e_{22}	
	0	0,4	1	0,6	2	1,6	2	2,4	Thrombozytopenie / M. Werlhof
	1	0,25	0	0,75	0	0,75	3	2,25	Leukopenie / Agranulozytose
	2	1	0	1	2	3	4	3	Panmyelopathie / Osteomyelofib.
	0	0	0	0	2	2	8	8	Plasmozytom
	0	0	0	0	0	0	6	6	Lymphosarkom / Retikulosarkom
	0	0	0	0	5	5	2	2	Lymphogranulomatose
	0	0	0	0	6	6	2	2	chron. myeloische Leukämie
	3	1,65	0	1,35	8	9,35	9	7,65	akute myeloische Leukämie
	2	0,88	0	1,11	2	4,88	5	6,11	chron. lymphat. Leukämie
Σ	8	4,18	1	4,81	27	32,58	41	39,41	
	3,491		3,0179		0,9556		0,06414		$7,52864 = \chi^2$

Tabelle 1: Kombination von 2 x 2-Tafeln nach P. Armitage (1971).

Auf diese Weise ergeben sich genügend große Beobachtungs- und Erwartungswerte; gleichzeitig wurden damit die Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen eliminiert.

4. ERGEBNISSE

Wie im Kapitel Material und Methoden aufgeführt, wurde das 222 Patienten umfassende Krankengut in neun Krankheitsgruppen unterteilt. Dabei ergibt sich folgende Zuordnung:

Krankheitsgruppe	♀	♂	Gesamt
chronische lymphat. Leukämie	8	15	23
akute myeloische Leukämie	14	24	38
chronische myeloische Leukämie	9	9	18
Lymphogranulomatose	15	19	34
Lympho - bzw. Retikulosarkom	19	20	39
Plasmazytom/M. Waldenström	13	22	35
Panmyelopathie/Osteomyelofib.	9	4	13
Leukopenie/Agranulozytose	7	3	10
Thrombozytopenie	4	8	12
	98	124	222

Tabelle 2: Zuordnung und Geschlechtsverteilung der Patienten innerhalb der neun Krankheitsgruppen.

Während in den Gruppen Panmyelopathie/Osteomyelofibrose und Leukopenie/Agranulocytose das weibliche Geschlecht überwiegt, dominiert bei den übrigen Krankheitsgruppen das männliche Geschlecht. Eine Ausnahme hiervon bildet die Gruppe der chronischen myeloischen Leukämie mit einer ausgeglichenen Geschlechtsverteilung.

Krankheitsgruppe	Gesamt	Anämie	Hämolyse
chronische lymphat. Leukämie	23	18	13
akute myeloische Leukämie	38	38	21
chronische myeloische Leukämie	18	18	12
Lymphogranulomatose	34	27	16
Lympho- bzw. Retikulosarkom	39	35	13
Plasmozytom / M. Waldenström	35	30	10
Panmyelopathie/Osteomyelofib.	13	12	9
Leukopenie / Agranulozytose	10	6	3
Thrombozytopenie	12	9	5
	222	193	102

Tabelle 3: Verteilung von Anämie und Hämolyse innerhalb der einzelnen neun Krankheitsgruppen bei insgesamt 222 Patienten.

Tabelle 3 veranschaulicht die Häufigkeit des Auftretens von Anämie und Hämolyse innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen. Dabei sind in der Spalte "Gesamt" auch die Patienten erfaßt, die weder eine Anämie noch eine Hämolyse aufwiesen. Sämtliche Patienten mit akuter und chronischer Leukämie lassen eine Anämie erkennen, aus der Gruppe Panmyelopathie/Osteomyelofibrose alle bis auf einen Patienten. In den übrigen Gruppen ist die Häufigkeit der Anämie recht hoch, jedoch unterschiedlich ausgeprägt. Die Gesamtanämiehäufigkeit aller 222 in der Arbeit erfaßten Patienten beträgt 87 %. Die Hämolysehäufigkeit ist in allen neun Krankheitsgruppen durchweg niedriger als die der Anämie. Bezogen auf die Gesamtheit aller 222 Patienten trat eine Hämolyse bei 46 % der Patienten auf.

Die Auswertung der Häufigkeit der AIHA im Rahmen der einzelnen Krankheitsgruppen wurde dadurch erschwert, daß nicht bei allen Patienten Ergebnisse der AK-Untersuchungen vorlagen. Dadurch verringerte sich das in Hinblick auf eine AIHA beurteilbare Krankengut von 222 Patienten auf 122.

Krankheitsgruppe	Gesamt	HA	AIHA
chronische lymphat. Leukämie	17	12	4
akute myeloische Leukämie	25	16	3
chronische myeloische Leukämie	13	11	0
Lymphogranulomatose	18	16	2
Lympho-bzw. Retikulosarkom	13	7	0
Plasmozytom / M. Waldenström	13	5	0
Panmyelopathie / Osteomyelofib.	12	8	2
Leukopenie / Agranulozytose	5	2	1
Thrombozytopenie	6	3	0
	122	80	12

Tabelle 4: Beziehung der AK-Befunde zu den hämolytischen Anämien innerhalb der neun Krankheitsgruppen mit insgesamt 122 Patienten, bei denen Untersuchungen auf AK durchgeführt wurden.

In Tabelle 4 wurden nur noch diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen entweder positive oder negative AK-Befunde vorlagen, d.h. wo nachweislich AK-Untersuchungen durchgeführt wurden. Es mag als Diskrepanz erscheinen, daß hier 12 Patienten mit AIHA aufgeführt werden, während die statistische Gesamttabelle (Tab. 1) nur 8 solche aufweist. Bei der statistischen Auswertung wurden die Kriterien für eine AIHA strenger gefaßt, d.h. nur Patienten mit eindeutiger Hämolyse bei positiven AK-Befunden wurden in die Tabelle aufgenommen, um nicht verfälscht günstige

Resultate zu erzielen. Da aber auch die 4 Patienten mit fraglicher hämolytischer Anämie wiederholt Zeichen der Autoimmunisation aufwiesen, wurden sie im Rahmen der Gesamtbetrachtung mitberücksichtigt.

Das Auftreten einer hämolytischen Anämie ist in den Gruppen der chronischen lymphatischen Leukämie, der akuten und chronischen myeloischen Leukämie, der Lymphogranulomatose und der Panmyelopathie/Osteomyelofibrose am häufigsten zu beobachten. Bei 122 Patienten aller neun Krankheitsgruppen trat eine hämolytische Anämie in 65,5 % auf.

AIHA werden lediglich in den Gruppen der chronischen lymphatischen Leukämie, der akuten myeloischen Leukämie, der Lymphogranulomatose, der Panmyelopathie/Osteomyelofibrose und der Leukopenie/Agranulocytose diagnostiziert, hingegen nicht in den übrigen Krankheitsgruppen. Bezogen auf die 122 Patienten trat in 12 Fällen eine AIHA auf, d.h. bei etwa 10 % der Patienten.

Die Häufigkeit der AIHA innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen soll noch einmal mit dem folgenden Schaubild verdeutlicht werden:

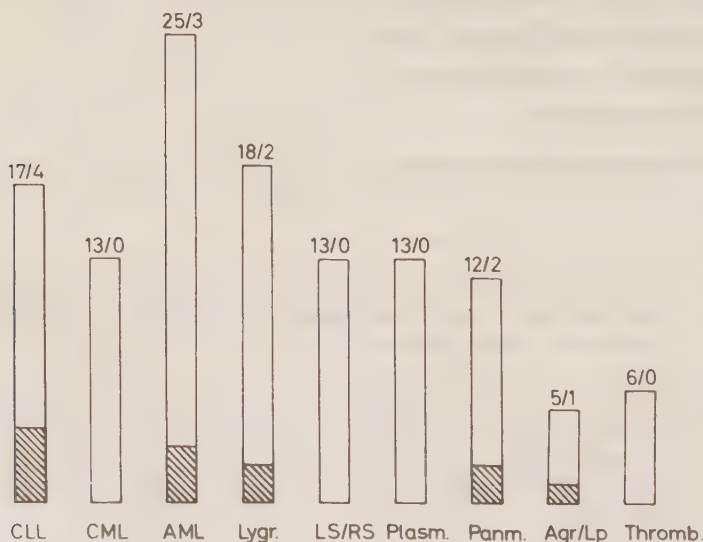


Abb. 1: Verteilung der AIHA innerhalb der einzelnen neun Krankheitsgruppen bei 122 Patienten. Die Höhe der weißen Säule veranschaulicht, entsprechend der Zahl vor dem Bruchstrich, die Gesamtanzahl der Patienten in den einzelnen Krankheitsgruppen. Die Abkürzung am Fuße der Säule zeigt die Diagnose. Die schraffierte Säule innerhalb der weißen stellt den Anteil der Patienten mit AIHA innerhalb der Gruppe dar, entsprechend der Zahl hinter dem Bruchstrich.

Die 12 Patienten mit AIHA verteilten sich auf 5 Krankheitsgruppen, und zwar in folgender Häufigkeit: von 17 Patienten mit CLL hatten 4, von 12 Patienten mit Panmyelopathie 2, von 18 Patienten mit Morbus Hodgkin 2, von 5 Patienten mit Agranulocytose/Leukopenie 1 und von 25 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie 3 eine AIHA. In den übrigen Krankheitsgruppen, nämlich mit chronischer myeloischer Leukämie, Lympho- bzw. Retikulosarkom, Plasmocytom und Thrombocytopenie konnte bei keinem der Patienten die Diagnose der AIHA gestellt werden.

Die Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen ist nicht groß genug, um statistisch belegbare Angaben über die Häufigkeit der AIHA bei den einzelnen Erkrankungen machen zu können. Aus diesem Grund wurden alle Krankheitsgruppen nach der im Abschnitt Material und Methoden aufgeführten Weise zusammengefaßt und auf die Häufigkeit der ihnen assoziierten AIHA untersucht. Auf Grund der von den Patienten gewonnenen Daten kann vermutet werden, daß ein Zusammenhang zwischen der AIHA und malignen lymphoretikulären Systemerkrankungen besteht. Es konnte nämlich die O-Hypothese, daß zwischen AK und Hämolyse kein Zusammenhang besteht, auf 0,1 %-Niveau widerlegt werden. Da es sich bei dieser Arbeit um eine Dokumentation handelt, sind die Signifikanzbetrachtungen nicht als Wahrscheinlichkeitsaussagen, sondern nur in einem deskriptiven Sinn zu verstehen. Schlußfolgerungen auf ein großes Kollektiv sind jedoch nicht möglich. Das Ergebnis würde rechtfertigen, die Fragestellung im Rahmen einer geplanten kontrollierten Studie zu untersuchen. Dabei müßten u.a. folgende Voraussetzungen berücksichtigt werden:

1. Genaue Definition der aufzunehmenden Patienten
2. Systematische Durchführung der Tests
3. Zusammenarbeit mehrerer Kliniken, um genügend hohe Fallzahlen zu bekommen

Die folgenden Tabellen sollen übersichtsartig klinische, laborchemische sowie serologische Befunde, zeitliche Zusammenhänge, ferner therapeutische Maßnahmen und Erfolge im Rahmen der retrospektiven Verlaufbeobachtungen aufzeigen.

Patient	Diagnose	Auftreten der Anämie zur Grundkrankheit	Zeit zwischen Beginn und Diagnose der Grundkrankheit	Überlebenszeit nach Diagnose	BSG	Albumin	γ-Globulin	Immun - elektrophorese	Coombs- test	Hämolyse	Agglutinine	Andere Immun- phänomene
SR 26 ♂	Morbus Hodgkin	gleichz.	6 Monate	4 Monate	60/90	↓	(↑)	geringe Dysproteinämie			Kalte-A	
BA 19 ♀	Morbus Hodgkin	gleichz.	3 Monate	10 Monate	48/81	erst sp no	erst sp ↑			Warme- hämolyse	Warme-A	
KH 58 ♀	chronische lymphat. Leukämie	gleichz.	1 Monat	? > 4 Jahre	60/32	no - ↓	↓		dir + ind +		Kalte-A	
Sch 57 ♂	chronische lymphat. Leukämie	gleichz.	4 Monate	? > 18 Monate	103/ 125	erst sp no	erst sp no				Kalte-A	
AG 56 ♀	chronische lymphat. Leukämie	5 Jahre später		? > 10 Jahre	18/31	↓	↓	kein deutlich path. Befund	dir + ind +		Kalte-A u Warme-A	
BR 52 ♀	chronische lymphat. Leukämie	gleichz.	2 Monate	? > 5 Jahre	87/ 122	erst sp no	erst sp no	Dysprot im IgG-Bereich	dir + ind +			
HW 33 ♀	akute myeloische Leukämie	gleichz.	1 Monat	5 Monate	70/ 130	↓	↓		dir +		Kalte-A	RF Anti-C
NK 54 ♂	akute myeloische Leukämie	4 Jahre vorher	3 Monate	Diagnose bei Obduktion	110/ 120	erst no sp	erst no sp ↑		dir + ind +		Kalte-A	
WJ 63 ♂	akute myeloische Leukämie	15 Jahre vorher	Tage	? > 3 Monate	70/ 130	↓ - ↓	↓ - ↓	Dysprot im IgG-Bereich	dir +			RF
GE 65 ♀	Panmyelo- pathie	gleichz.	2 Jahre	? > 4 Jahre	120/ 180	no - ↓	erst sp ↓	IgG ↓	+			Leuko A+ Thromb. A+
BW 67 ♂	Osteomyel- fibrose	gleichz.	1 Jahr	27 Monate	57/ 103	erst sp no	erst sp ↓	IgG ↓, IgA ↓	+			
EK 55 ♂	Leukopenie	später	Zufallsbefund	66 Monate	169/ 164	↓	erst sp ↓		+		Kalte-A	AGCT Leuko - An

Tabelle 5 zeigt das zeitliche Verhältnis zwischen Auftreten der Grundkrankheit und der AIHA, die Überlebenszeiten sowie serologische und immunologische Befunde bei 12 Patienten mit symptomatischer AIHA. Die Abkürzungen bedeuten:

lymphat. - lymphatisch; gleichz. - gleichzeitig; sp. - später;
no. - normal; path. - pathologisch; Dyprot. - Dysproteinämie;
A. - Agglutinine; RF - Rheumafaktor; C - Komplement; AK - Antikörper;
AGCT - Antiglobulinkonsumptionstest.

Patient Alter Geschlecht	Diagnose	Ikterus	Leber (QF)	Milz (QF)	Ery (Mik/mm ³)	Hb (g/100ml)	Thrombo- zyten	Erythrozytenbeschaffenheit	Eryvita (T _{1/2})	Osmot. Resist. (%)	Reticula- zyten	Knochenmark	Milzszintigramm
SR 26 ♂	Morbus Hodgkin		4	3	33	11,6	200 000				25		50%
BA 9 ♀	Morbus Hodgkin		2	1,2	2,6	85	30 000	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie, Normoblasten			150		42%
KH 68 ♀	chronische lymphat. Leukämie	(+)	4	normal	1,7	51	290 000	Anulozyten		046-036 07-022	>300	Lymphozytäre Ver- drängung Übergang in Aplasi Anämie	Größe normal Extraktion Anreicherung
SCH 45 ♂	chronische lymphat. Leukämie	(+)	4	bis ins kleine Becken	2,5	7,7	55 000	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie		058-034 040-036	>30	Lymphozytäre Ver- drängung Erythropoese links verschoben	2650g Aufnahme Anreicherung Speicherdefekte
AG 56 ♀	chronische lymphat. Leukämie		2	4	3,2	9,7	140 000	Anulozyten, Anisozytose Poikilozytose, Polychromasie		048-032 066-036	76	Bild einer typischen chron. lymph. Leukämie	
BR 62 ♀	chronische lymphat. Leukämie	(+)	2	bis ins kleine Becken	3,3	95	84 000				14	Lymphozytäre Ver- drängung Erythro- poese links versch.	Größe!!!! Anreicherung!!!! Extraktion!!!!
HW 33 ♀	akute myeloische Leukämie	(+)	2-3	3	1,2	38	7700	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie, Normoblasten			54	Blasten- mark	
NK 64 ♂	akute myeloische Leukämie	(+)	3	1	1,9	81	100 000	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie, Makroblasten	25 Tg	046-034 066-022	>350	Erythropoese links verschoben	Sequestration anoma- lie nach Splenektomie in der Leber
WU 63 ♂	akute myeloische Leukämie		3	4	2,8	7,7	42 000	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie	(↓) 23 Tg	048-032 060-014	>100	Erythropoese Megaloblasten Granulopoese links versch.	1750g Extraktion normal Anreicherung normal
GE 65 ♀	Panmyelo- pathie		2	1	0,7	2,8	3400	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie, Normoblasten	(↓) 22 Tg	05-034 082-034	32	Erythropoese links verschoben	Größe Extraktion normal Anreicherung normal
BW 67 ♀	Osteomyelo- fibrose		5	8	1,9	5,0	300 000	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie, Normoblasten Makroblasten, Proerythroblasten	25 Tg	048-034 066-020	60	Erythropoese Granulopoese	130g Speicherdefekte
EX 55 ♂	Leukopenie		2	2	2,1	6,4	120 000	Anisozytose, Poikilozytose Polychromasie		044-02 064-02	28	Erythropoese Granulopoese links verschoben	Größe Extraktion Anreicherung

Tabelle 6 veranschaulicht klinische Angaben sowie Befunde, die die Anämie und die Hämolyse charakterisieren. Die Abkürzungen bedeuten: QF - Querfinger; Tg. - Tage; lymphat. - lymphatische; Osmot. Res. - Osmotische Resistenz; aplast. - aplastische; Granulop. - Granulopoese; chron.lymphat. - chronische lymphatische; lks.versch. - links verschoben; S. - Sequestration.

		THERAPIE					THERAPIEERFOLG			
Patient	Diagnose	Zytostatika	Corticoide	☞	Op	Transfusion	Hamolyse	AK	Anämie	Grundkrankheit
SR 26 ♂	Morbus Hodgkin	Velbe 10mg Endoxan 200mg	Soludecortin 100mg Urbason 20mg	-	LK-exst.	5x	+	+	+	+
BA 19 ♀	Morbus Hodgkin	Z 4828 ± 13,8g Velbe ± 34mg Natalan ± 17g	Decortin 20—5mg	12000 Telek	LK-exst.	17x 9x EK	++ nach Transf.	±	++ nach Transf.	-
KH 68 ♀	chronische lymphat. Leukämie	Leukeran 10mg	Cortidelt 100—50mg	-	-	-	+++	-	+	+
Sch H 57 ♂	chronische lymphat. Leukämie	Leukeran 8mg	Decortin 50—5mg	-	-	3x 10x EK	+	+	+	±
AG 56 ♀	chronische lymphat. Leukämie	Leukeran 5mg	Soludecortin 100—25mg Dep. ACTH 60—30mg	-	-	7x 1x GE	n Leukeran n Decortin	-	+++ n Decortin	++ Leukeran
BR 62 ♀	chronische lymphat. Leukämie	-	Decortin 50mg	-	-	2x	+	+	+	±
HW 33 ♀	akute myeloische Leukämie	Methotrexat Vincristin Purinethol	Decortin 200—50mg	-	-	27x 6 EK	+	=	+	(+) vorübergeh.
NK 64 ♂	akute myeloische Leukämie	-	Decortin 100—15mg	-	Splen-ektomie	12 EK 50 GE	+	+	++ n Decortin	-
WJ 63 ♂	akute myeloische Leukämie	-	Decortin 50—5mg	-	-	13x	+	+	(+) vorüberg.	-
GE 65 ♀	Panmyelopathie	-	Decortin 50mg Urbason 8mg	-	-	32x	+	-	+	Anämie (+) Leuko ++ Thrombo(+)
BW 67 ♂	Osteomyelofibrose	-	Decortin 100— —10mg	-	-	88x	+	+	vorüberg. +	+
EK 55 ♂	Leukopenie	-	Decortin 150—10mg ACTH 40E	-	-	11x	++	+	++	±

Tabelle 7 zeigt die therapeutisch angewandten Maßnahmen bei den einzelnen Patienten mit AIHA und den Therapieerfolg in Bezug auf die AIHA bzw. auf die Grundkrankheit. Die Abkürzungen bedeuten:

lymphat. - lymphatisch; Σ - Gesamt; ACTH - Adrenocorticotropes Hormon; Telek. - Telekobalt; LK-exst. - Lymphknotenexstirpation; EK - Erythrocytenkonzentrat; GE - Gewaschene Erythrocyten; Transf. - Transfusion; vorüberg. - vorübergehend.

Die in den Tabellen 5 - 7 übersichtsartig dargestellten Daten und Fakten werden im Kapitel "Diskussion eigener Ergebnisse" eingehend diskutiert.

5. DISKUSSION

5.1. Diskussion zur Problematik

Literaturvergleiche über die Häufigkeit der AIHA im Rahmen maligner Erkrankungen des lymphoretikulären Systems gestalten sich schwierig, denn die meisten Autoren gehen von einem Kollektiv mit AIHA aus und untersuchen mit dieser assoziierte Erkrankungen. Bei diesem Vorgehen ist es wahrscheinlicher, eine häufigere Koinzidenz von AIHA und lymphoretikulären Systemkrankheiten zu finden als umgekehrt zwischen lymphoretikulären Systemerkrankungen und AIHA. Denn, wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist das Vorkommen der symptomatischen AIHA wesentlich häufiger als das der idiopathischen Form. Bei der symptomatischen Form der AIHA beanspruchen die lymphoretikulären Systemkrankheiten wiederum einen wesentlichen Anteil unter den assoziierten Krankheiten.

In dieser Arbeit wurde dagegen ein Krankengut von 222 Patienten mit lymphoretikulären Systemerkrankungen retrospektiv auf das Vorkommen einer assoziierten AIHA untersucht. Von diesen 222 Patienten schieden 100 wegen fehlender Antikörperuntersuchungen aus, so daß ein Kollektiv von 122 Patienten für die eigentliche Untersuchung verblieb.

5.2. Diskussion diagnostischer Probleme

Die Definition der AIHA wurde bereits in der Einleitung gegeben. Hier soll nun auf einige diagnostische Probleme, die bei der Auslegung der beschriebenen Kriterien der Anämie, der Hämolyse und der Autoimmunisation entstanden sind, hingewiesen werden.

5.2.1. Anämie

Eine Anämie, definiert durch Erythrocyten- und/oder Hämoglobinabfall, fehlt in vielen Fällen trotz deutlicher Hämolysezeichen. Es liegt dann eine kompensierte hämolytische Anämie, bzw. ein hämolytisches Syndrom vor, d.h. ein Krankheitsbild mit deutlicher Hämolyse ohne periphere Anämie (Pirofsky, 1968; Ross et al., 1951; Berlin, R., 1951; Berlin, N.J. et al., 1954). Vermehrte KM-Aktivität und zusätzliche extramedulläre Blutbildung kompensieren den vermehrten peripheren Abbau. Durch ferrokinetische Untersuchun-

gen (Desforbes et al., 1960) ist die bis auf das 6 - 8-fache kompensatorisch erhöhte erythropoetische Leistung des Knochenmarks nachweisbar (Giannopolos und Bergsagel, 1959). Für diese überstürzte Produktion sind Erythrocytenveränderungen in Form und Farbgehalt wichtige Hinweise.

Extramedulläre Blutbildung, die u.a. in der Milz zu tumorartigen Blutbildungsherden führen kann (Jandl, 1966), dient ebenfalls der Kompensation. Dabei werden nicht selten kernhaltige Erythrocyten in der Peripherie vermißt (Rappaport und Crosby, 1957).

5.2.2. Hämolyse

Eine Retikulocytose wird als Kompensationszeichen des KM auf eine periphere Anämie aufgefaßt und als diagnostisches Kriterium für eine Hämolyse verwertet. Oft jedoch wird bei der AIHA eine Retikulopenie gefunden. Folgende Mechanismen werden für diese Erscheinung verantwortlich gemacht: anämiebedingte Hypoxieschäden des KM, KM-Infiltration mit Zellelementen der Grundkrankheit oder iatrogene KM-Schädigung durch Zytostatika und Strahlentherapie (Crosby und Rappaport, 1956 und 1957; Bousser et al., 1961; Berlin, R., 1951; Desforbes et al., 1960). Diese Mechanismen können zu Produktions-, Reifungs- und Ausschüttungsstörungen mit der Folge der Retikulopenie führen. Die Annahme aktiver Erythrophagen im KM und Autoimmun-AK gegen Erythrocytenvorstufen bzw. KM-Zellen sind die Ursache für Bezeichnungen wie "intramedulläre Hämolyse" (Jandl, 1966), "pseudoaplastische Anämie" beim Vorhandensein von Retikulozyten-AK oder "aplastische Anämie" beim Auftreten von Erythroblasten-AK (Bonham-Carter et al., 1954).

Weitere Hämolyseparameter wie erniedrigter Haptoglobin- und erhöhter Eisenspiegel sind trotz vorliegender Hämolyse häufig nicht nachweisbar, wofür es folgende Gründe gibt. Bei Infektionen, Neoplasmen, Gewebszerfall und Steroidbehandlung, Faktoren, die im Rahmen der Grundkrankheit zu berücksichti-

gen sind, werden erhöhte Haptoglobinspiegel gemessen. Auch erniedrigte Serumeisenspiegel sind im Rahmen chronisch hämolytischer Anämien durch den ständigen Eisenverlust in Form einer Hämoglobinurie erklärbar (Videbaek, 1962 a).

5.2.3. Autoimmunisation

Laut Definition wurde eine AIHA angenommen, wenn bei einer hämolytischen Anämie der Nachweis von Ery-AK erbracht werden konnte. Ein diagnostisches Problem dieser Arbeit ergibt sich aus der Tatsache, daß beim vorliegenden Patientengut meist nur bei Zeichen der Hämolyse, die aber nicht immer diagnostisch erfaßt wurden, nach AK gesucht wurde und nicht routinemäßig bei allen Patienten mit lymphoretikulären Systemerkrankungen. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, daß eine weit höhere Anzahl AIHA hätte entdeckt werden können, ziemlich groß. Aus diesem Grunde wurde im Rahmen der Auswertung bei positivem AK-Bestand auch bei fraglicher Hämolyse eine AIHA angenommen. Diese Zuordnung einer fraglichen Hämolyse mit positivem AK-Befund zur Diagnose einer AIHA wurde bestärkt durch Berichte aus der Literatur. Während nur bei ganz wenigen Patienten mit bekannter AIHA der Nachweis von AK in bestimmten Phasen der Erkrankung nicht gelang (Videbaek, 1962 b; Maldonado et al., 1967), konnten bei einer Reihe von Patienten trotz deutlicher Autoimmunisation keine Anzeichen einer Hämolyse gefunden werden (Dacie, 1955 und 1963; Eisner et al., 1967; Davidson und Spurier, 1954 a; Evans und Duane, 1949; Goldberg und Fudenberg, 1968; Videbaek, 1962 b; André und Najman, 1967; Eyster und Jenkins, 1969; Swisher et al., 1965; Speiser, 1967). Daraus ergibt sich die Frage, ob ein positiver Coombstest überhaupt als Zeichen einer bestehenden AIHA gewertet werden darf, zumal der Coombstest nach Sistieren der Hämolyse noch lange bis zu Jahren positiv bleiben kann (Dacie, 1955; Eisner et al., 1967; Davidson und Spurier, 1954; Goldberg und Fudenberg, 1968, Videbaek, 1962 a, Schuboth, 1965).

Speziell im Falle der Besserung einer Hämolyse durch Splenektomie kann man diese scheinbare Diskrepanz erklären. Ein positiver Coombstest bedeutet das Vorhandensein inkompletter Agglutinine. Wie in einem späteren Abschnitt diskutiert wird, weiß man, daß mit diesen AK behaftete Erythrocyten in der Milz sequestriert werden. Nach Splenektomie dauert es eine gewisse Zeit bis die Leber die Sequestrationsleistung der Milz übernimmt. Während dieser Zeit ist es verständlich, daß trotz vorhandenen AK keine Hämolyse stattfindet. Davidson und Spurier (1954) sprechen von einer Kette, die zur Hämolyse führt. Die AK sind in dieser Kette lediglich ein Glied. Dacie (1963) betont, daß zum Vollbild der Hämolyse nicht nur der positive Coombstest gehört, sondern eine Hämolyse hervorriefende Eigenschaft der AK, die er mit "extraglobulärem Faktor" bezeichnet. Nach Evans und Duane (1949) bereiten die AK die Erythrocyten nur für die Hämolyse vor.

Ebenfalls ist es wichtig zu unterscheiden, ob der direkte oder der indirekte Coombstest nach Remission noch positiv ist. Während hämolytischer Zustände erhöhte indirekte Coombstiter bei positivem direkten Coombstest werden als prognostisch schlechtes Zeichen gewertet. Dies beruht auf der Annahme eines Antikörperüberschusses nach Absättigung aller Erythrocyten und damit einer quantitativ starken Schädigung (Davidson und Spurier, 1954). Dagegen besagt der isoliert positive indirekte Coombstest bei fehlender Hämolyse und klinischer Besserung nichts, denn nur der oberflächenbeladene Erythrocyt wird der Sequestration und damit der Hämolyse zugeführt (Jandl, 1966; Dacie, 1963). Eine weitere Erklärung für einen positiven Coombstest ohne Hämolyse könnte mit dem positiven Therapieerfolg gegeben werden. Dabei wäre anzunehmen, daß die AK ihre krankheitsprägende Wirkung verlieren, so daß sie trotz ihres Vorhandenseins nicht mehr zur Hämolyse führen. Auch der von André und Najman (1967) und Gerbal et al. (1968 a und b) beobachtete Spezifitäts- und Typenwechsel der AK und die von Schubothe (1965) vermutete Modifizierung des AK-Moleküls könnten hierfür eine Erklärung sein.

Während diese Argumente eine Erklärung für die scheinbare Diskrepanz zwischen fehlender Hämolyse und positivem AK-Befund geben, stellen andere Autoren einen positiven Coombs-test als Zeichen der Autoimmunisation in Frage.

Weiner (1959) beobachtete positive Coombstests nach Einwirkung verschiedener Substanzen wie Phenylhydrazin, Silikaten, metallischen Kationen, Lecithin und Blei auf die Erythrocyten. Er deutete dieses Phänomen als eine reine Oberflächenalterierung mit unspezifischer Coombsreaktion.

Khumbanonda et al. (1969) betonen, daß ein positiver Coombs-test auch Zeichen für Isoimmunisation sein kann. Sie stützen ihre Beobachtung auf Fallbeschreibungen mit positivem Coombs-test nach häufigen Transfusionen.

Pirofski (1956) konnte die gleichen Beobachtungen wie Weiner (1959) machen, wobei er seine Befunde jedoch im Tierexperiment erhob.

5.3. Diskussion eigener Ergebnisse

5.3.1. Verteilung und Häufigkeit

Bei den 122 ausgewerteten Krankengeschichten ergab sich bei 12 Patienten eine Koinzidenz von maligner lymphoretikulärer Systemerkrankung und AIHA. Diese 12 Patienten mit AIHA verteilten sich in folgender Häufigkeit auf fünf Krankheitsgruppen: 2 Patienten hatten einen Morbus Hodgkin als Grundkrankheit, 4 eine chronische lymphatische Leukämie, 3 eine akute myeloische Leukämie, 2 eine Panmyelopathie bzw. Osteomyelofibrose und ein Patient eine ausgeprägte Autoimmunleukopenie. Bei den übrigen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie, Lympho- bzw. Retikulo Sarkom, Plasmo-cytom und Thrombocytopenie konnte die Diagnose einer assoziierten AIHA nicht gestellt werden.

Beim Vergleich dieser Verteilung mit Beobachtungen anderer Autoren fallen folgende Tatsachen auf. Die häufigste Koinzidenz der AIHA konnte in dieser Arbeit mit der chronischen lymphatischen Leukämie aufgezeigt werden (4 Fälle mit AIHA

bei insgesamt 17 Patienten mit CLL). Dieses Ergebnis stimmt vollkommen mit den Angaben anderer Autoren überein (André und Najman, 1967; André und Duhamel, 1968; Ben Ischai et al., 1963; Beickert und Sprössig, 1959; Bousser et al., 1961; Blajchmann et al., 1969; Craig et al., 1952; Crosby und Rappaport, 1957; Cohen und Waxman, 1967; Dreyfus, 1964; Dameshek et al., 1951; Dausset und Colombani, 1959; Desforges et al., 1960; Davidson und Oyamada, 1953; Davidson und Spurrier, 1954; Dacie, 1962; Eyster und Jenkins, 1969; Fudenberg, 1966; Gerbal et al., 1968 a; Miller, D.G., 1967; Maldonado et al., 1967; Marmont und Fusco, 1966; Pirofski, 1956 und 1968; Pisciotta und Hirschboeck, 1957; Rappaport und Johnson, 1955; Rappaport und Crosby, 1957; Rosenthal et al., 1955; Singer und Dameshek, 1941; Seaman et al., 1956; Stats et al., 1947; Tobin und Argano, 1967; Videbaek, 1962 b; Wasserman et al., 1955). Ebenfalls konnte die prozentuale Häufigkeit der AIHA bei der CLL, die mit 20 - 30 % angegeben wird, bei Berücksichtigung der kleinen Fallzahl bestätigt werden (Rosenthal et al., 1955; Videbaek, 1962 b; Dacie, 1962; Seaman et al., 1956; Tobin und Argano, 1967; Dreyfuß, 1964). Im Gegensatz zu dieser Übereinstimmung bei der CLL steht das Ergebnis über die zweithäufigste Koinzidenz der AIHA, nämlich beim Lymphosarkom bzw. beim Retikulosarkom (André und Najman, 1967; Baccardi et al., 1968 b; Bousser et al., 1961; Blajchman et al., 1969; Crosby und Rappaport, 1957; Dacie et al., 1969; Dameshek et al., 1951; Dreyfus, 1964; Dausset und Colombani, 1959; Eyster und Jenkins, 1969; Fraisse et al., 1970; Gerbal et al., 1968 b; Molaro und Barillari, 1962; Pirofsky, 1968; Rappaport und Crosby, 1957; Rosenthal et al., 1955; Tiagi et al., 1962; Tobin und Argano 1967; Vettori und Erle, 1966; De Vries, 1966). Bei unseren 13 Patienten mit Lympho- oder Retikulosarkom fand sich kein Fall von AIHA.

Als nächst häufigste Begleitkrankheit wird in der Literatur der Morbus Hodgkin angegeben (Bousser et al., 1961; Bowdler und Glick, 1966; Blajchman et al., 1969; Brown und Meynell, 1949; Crosby und Rappaport, 1957; Dreyfus, 1964; Davis, 1944;

Eisner et al., 1967; Gerbal et al., 1968 b; Priofsky, 1968; Videbaek, 1962 b; Voisin, 1964; Wasserman et al., 1955). Auch bei unseren Patienten konnte diese Häufung festgestellt werden (2 von 18 Patienten).

Während die AIHA bei der chronischen myeloischen Leukämie, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen (kein Patient mit AIHA), selten beschrieben wird (Miller, D.G., 1967; Dausset und Colombani, 1959; Videbaek, 1962 b; Khumbanonda et al., 1969; Cohen, 1967) wurde eine AIHA bei der akuten myeloischen Leukämie in 3 von 25 Fällen diagnostiziert. Angaben über das Zusammentreffen der AML und der AIHA sind im Vergleich zu unseren Ergebnissen noch seltener (André und Najman, 1967; Holland et al., 1967; Videbaek, 1960; Wechsler und Zachavi, 1966). Eine relativ häufige Koinzidenz fanden wir bei der Panmyelopathie bzw. Osteomyelofibrose (2 von 12 Fällen). Dieses Ergebnis stimmt mit Beobachtungen von Khumbanonda et al. (1969) und Lind (1960) überein, wobei Lind sogar eine Häufigkeit von 25 % fand. Über das Vorkommen der AIHA im Rahmen von Leukopenien wie bei einem unserer Fälle wird selten berichtet (Marchi und Massimo, 1969). Über die seltene Koinzidenz von AIHA und Plasmocytom bzw. Morbus Waldenström berichten einige Autoren (Rappaport und Crosby, 1957; André und Najman, 1967; Dreyfus, 1964; Gerbal et al., 1968 b; Videbaek, 1962 b; Blajchman et al., 1969). Bei unserem Patientengut konnte diese Assoziation nicht beobachtet werden.

Die Assoziation einer AIHA mit der ITP, die in der Literatur sehr häufig beschrieben wird (Brook und Konwaler, 1965; Brunet et al., 1964; Smith et al., 1963; Casey und Main, 1967; Dausset und Colombani, 1959; Videbaek, 1962 b; Matthews, 1965; Tattersall, 1967; Ebbe et al., 1962; Günther und Bube, 1962; Brunner und Frick, 1962; Kopmeyer, 1965; Ala et al., 1965) konnte bei unseren Patienten ebenfalls nicht bestätigt werden.

5.3.2. Diskussion der zeitlichen Zusammenhänge

Bei 8 von 12 Patienten wurde die AIHA gleichzeitig mit der Grundkrankheit diagnostiziert. Bei 2 Patienten trat sie vor und bei 2 weiteren nach der Diagnosestellung der lymphoretikulären Systemerkrankung auf.

Diese zeitliche Verteilung stimmt mit Beobachtungen von Crosby und Rappaport (1957), Rosenthal et al. (1955) und Miller, D.G. (1965) überein, wenn auch meistens das Auftreten der AIHA erst im Gefolge von lymphoretikulären Systemerkrankungen beobachtet wurde (Bousser et al., 1961; Pirofsky, 1968; Eisner et al., 1967; Berlin, N.J. et al., 1954; Dausset und Colombani, 1959; Videbaek, 1962 b; Marmont und Fusco, 1966; Molaro und Barillari, 1962; Tobin und Argano, 1967; Vettori und Erle, 1966). Das zeitliche Vorgehen der AIHA wird seltener beschrieben. (Bousser et al., 1961; Crosby und Rappaport, 1957; Pirofsky, 1968; Bowdler und Glick, 1966; Cohen, 1967; Videbaek, 1962, Dausset und Colombani, 1959; Molaro und Barillari, 1962; De Vries, 1966; Tiagi et al., 1962).

Interessanterweise tritt die tierexperimentell erzeugte oder beobachtete AIHA meistens vor anderen Immunkrankheiten auf (Ben Ischay et al., 1963; Bowdler und Glick, 1966; Becker und Eddy, 1964).

Das gleichzeitige Auftreten beider Phänomene, besonders häufig bei Krankheiten mit schleichendem Beginn wie der CLL wird so gedeutet, daß die Anämie meist das erste klinische Symptom der Grundkrankheit ist, so daß die Diagnose der Grundkrankheit erst beim Auftreten der Anämie gestellt wird (Bowdler und Glick, 1966; Rosenthal et al., 1955; Berlin R., 1951). Wahrscheinlich war dies auch bei einigen unserer Patienten der Fall, wobei anamnestisch das zeitliche Auftreten der Erstkrankheit nicht ermittelt werden konnte.

5.3.3. Diskussion zur Interpretation besonderer Befunde

5.3.3.1. Klinische Befunde

Ein deutlicher Ikterus wurde nur in einem Fall registriert, und zwar bei einer Patientin mit fortgeschrittenem Morbus Hodgkin (Stadium IV). Bei der Hälfte aller Patienten bestand lediglich ein diskreter Ikterus oder nur Sklerenikterus. Diese auffällige Tatsache wird ebenfalls bei Fallbeschreibungen aus der Literatur bestätigt (Beickert, 1959; Bousser et al., 1961).

Beickert (1959) weist auf die Diskrepanz zwischen deutlich erhöhtem indirektem Bilirubinspiegel und geringem klinischen Ikterus hin. Jandl et al. (1961) erklären diesen scheinbaren Widerspruch durch die Art der AK, die das Ausmaß der klinischen Hämolyse durch ihre AK-Natur mitbestimmen. Hämolysine führen zu einer intravasalen Hämolyse mit schnellem Erythrocytenabfall und deutlichem Ikterus, während Agglutinine über eine Oberflächenalteration der Erythrocyten eine extravasculäre Hämolyse mit Milz- und Lebersequestration (je nach Schwere der Erythrocytenschädigung) hervorrufen. Bei dieser Form der Hämolyse tritt klinisch nur ein diskreter Ikterus auf, dagegen resultiert histologisch eine ausgeprägte Siderose der RHS-Organen (Jandl et al., 1957 und 1961). Tatsächlich wies die Patientin mit dem klinisch deutlichen Ikterus als einzige aller Patienten mit einer AIHA Hämolysine, und zwar Wärmehämolysine auf.

Eine Lebervergrößerung war bei allen Patienten mit AIHA vorhanden; ebenso war die Milz außer bei einer Patientin mit CLL immer vergrößert, nicht selten in extremem Ausmaße. Auch in der Literatur wird auf große Milztumoren, manchmal bei auffällig kleinen LK hingewiesen (Rosenthal et al., 1955; Beickert, 1959; Bousser et al., 1961). Rosenthal et al. (1955) be-

zeichnen diese Erscheinung als "spodogenen Milztumor". Die starke Vergrößerung ist verständlich, wenn man die vielseitige Rolle der Milz als größtes lymphoretikuläres Organ bedenkt, und zwar als Sequestrationsort, als AK-Produktionsort und als extramedulläre Blutbildungsstätte. Schon seit Anfang des Jahrhunderts ist bekannt, daß alte und intra- oder extracorpusculär geschädigte Erythrocyten im RHS abgebaut werden (Rous, 1923). Dabei erfolgt der Abbau im RHS über Sequestration und Hämolyse. In diesem Zusammenhang versteht man unter Sequestration die selektive Filtration in den Sinus und unter Hämolyse die enzymatische Andauung und Phagocytose von Erythrocyten im RHS (Rifkind, 1966).

Die Große Sequestrationsleistung besonders der Leber und der Milz ist erklärlich durch die starke Durchblutung dieser Organe. So beträgt der Anteil der Leber-Milzdurchblutung am gesamten HMV etwa 30 - 35 % (Mollison, 1962 b), wobei der weitaus geringere Durchfluß der Milz bedingt, daß eine isolierte Milzsequestration nicht zu heftiger lebensbedrohlicher Hämolyse führt (Jandl, 1966).

Die Vergrößerung der Organe als klinisches Zeichen der Hämolyse erfolgt durch Hypertrophie und Proliferation des Gewebes, stimuliert durch erhöhte Clearancearbeit (Jandl et al., 1965). Für die große Rolle der Milz in der Sequestrationsarbeit sprechen zum einen Aktivitätsanreicherungen bei Untersuchungen mit radioaktiv markierten Erythrocyten (Eisner et al., 1967; Jandl et al., 1956;) und zum anderen eine Besserung der Hämolyse nach Splenektomie trotz gleich hoch bleibender AK-Titer (Rosse, 1971). Aktivitätsmessungen ergeben weiterhin, daß sich auch andere Organe des RHS, vor allem die Leber an der Sequestration der geschädigten Erythrocyten beteiligen. Über den Ort und

die Intensität der Sequestration sowie der Hämolyse innerhalb des RHS entscheidet das Ausmaß der Erythrocytenschädigung (Mollison und Hugh-Jones, 1958; Mollison, 1962 a; Ultmann und Gordon, 1965). Das Ausmaß der Erythrocytenschädigung ist wiederum abhängig von der Art der Antikörper (Dausset und Colombani, 1959; Dacie, 1962; Cutbush und Mollison, 1958 und 1959; Jandl et al., 1957; Jandl und Kaplan, 1960) sowie ihrer Menge (Jandl et al., 1957; Jandl und Kaplan, 1960). Geringgradig alterierte Zellen werden in der Milz, stark geschädigte in der Leber abgefangen (Jacob und Jandl, 1962 a und 1962 b; Crome und Mollison, 1964).

Klinische Konsequenzen ergeben sich aus dieser unterschiedlichen Lokalisation des Erythrocytenabbaus insofern, als eine reine Milzsequestration schon aufgrund des geringen Durchflusses von etwa 5 % des HMV nie zu einer lebensbedrohlichen Hämolyse führt. Dagegen kann aus einer Lebersequestration aufgrund des großen Blutvolumendurchflusses ein schneller Erythrocyten- und Hämoglobinabfall resultieren (Jandl, 1966).

Daraus lassen sich insofern therapeutische Konsequenzen ableiten, als eine Splenektomie nur bei Patienten mit hauptsächlichlicher Milzsequestration Erfolg verspricht (Dausset und Colombani, 1959). Dieser Erfolg ist jedoch nur vorübergehend, und zwar solange bis sich die Leber der vermehrten Arbeit angepaßt und die Sequestrationsarbeit der Milz übernommen hat (Jandl et al., 1965; Ultmann und Gordon, 1965). Der Hauptsequestrationsort sollte deshalb vor einem Eingriff durch Radioaktivitätsbestimmung geklärt werden (Videbaek, 1962 a; Jandl und Kaplan, 1960). Videbaek (1962 a) weist darauf hin, daß nur diese Untersuchung und nicht Größe oder histologische Beschaffenheit der Organe ausschlaggebend ist.

Außer der Sequestrationsaufgabe ist die Milz in ihrer Funktion als lymphatisches, immunkompetentes Organ ein wichtiger Ort der AK-Synthese (Videbaek, 1962 b; Rosenthal et al., 1955; Tsunakawa, 1968; Sundermann und Mey, 1966; Sundermann et al., 1969; Dacie, 1955 und 1967; Welch und Dameshek, 1950). Neben der Vermehrung der roten Pulpa als Zeichen der erhöhten Sequestration findet man bei der AIHA eine stark proliferierte weiße Milzpulpa mit Zunahme der Plasma- und der Retikulumzellen (Videbaek, 1962 b). Diesem histologischen Befund wird eine erhöhte AK-Produktion durch die Milz zugeordnet. Für diese Annahme spricht, daß bei Patienten mit vorheriger biop- tisch gesicherter Milz-AK-Produktion nach Splenek- tomie eine Abnahme der AK-titer gefunden wurde (Dacie, 1954; Welch und Dameshek, 1950). Ebenso konnte bei tierexperimentell erzeugter AIHA eine AK-Produk- tion in der Milz nachgewiesen werden, wobei in der gleichen Versuchsanordnung bei splenektomierten Tieren keine AIHA eintrat (Sundermann et al., 1969). Bei einer AIHA mit vornehmlich auf die Milz beschränkter AK-Produktion läßt sich dies therapeutisch nutzen, dadurch, daß man die AIHA durch Splenektomie heilen kann (Dameshek et al., 1951; Dacie et al., 1969).

Die Rolle der Milz als extramedulläres Blutbildungs- organ soll hier nur in Hinblick auf eine klinisch- therapeutische Konsequenz betrachtet werden. Bei schwerer peripherer Anämie, sei es durch Knochenmark- insuffizienz oder durch exzessive Hämolyse, die so ausgeprägt ist, daß das KM durch vermehrte erythro- poetische Leistung die Anämie nicht mehr kompensieren kann, übernimmt die Milz als extramedulläre Blutbil- dungsstätte die Rolle eines erythropoetischen Organs. Wird in solch einer Situation die Splenektomie vorge- nommen, kann das klinische Bild der Anämie deutlich

verschlechtert werden. Deshalb muß vor einer Splenektomie, auch wenn keine Zeichen der extramedullären Blutbildung vorhanden sind, die Funktionstüchtigkeit des Knochenmarks überprüft werden.

5.3.3.2. Klinisch-chemische Befunde

Blutbild

Gemessen an der Erythrocytenzahl und Hämoglobinkonzentration, war bei allen Patienten eine erhebliche Anämie zu beobachten; es wurden sogar Werte unter einer Million Erythrocyten/mm³ und Hämoglobinkonzentrationen unter 3 g/100 ml registriert.

Die Thrombocyten waren bei der Hälfte aller Fälle erniedrigt; bei einigen Patienten beherrschte zeitweise eine extreme Thrombocytopenie mit den dazugehörigen klinischen Symptomen einer hämorrhagischen Diathese das Krankheitsbild. Diese abfallenden Thrombocytenwerte traten meist im Verlauf der zytostatischen Therapie auf.

Das Symptom der Thrombocytopenie beobachteten auch Beickert (1959), Bousser et al. (1961), Crosby und Rappaport (1957) und Videbaek (1962 b) des öfteren im Rahmen lymphoretikulärer Systemerkrankungen. Beickert (1959) und Crosby und Rappaport (1957) vermuten als Ursache das Vorhandensein antithrombocyitärer Antikörper. Eine sich im Verlaufe von AIHA bei malignen lymphoretikulären Systemerkrankungen entwickelnde Thrombocytopenie wird als prognostisch schlechtes Zeichen der Grundkrankheit gewertet (Crosby und Rappaport, 1957; Videbaek, 1962 b).

Fast bei allen Patienten wiesen die roten Blutkörperchen morphologische und färberische Veränderungen auf. So zeigte sich häufig eine Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Darüberhinaus wurden bei einigen Patienten Normoblasten und Makroblasten beobachtet; bei einem Patienten waren Proerythroblasten im

peripheren Blutaussstrich zu sehen. Die Erythrocyten-größe verhielt sich unterschiedlich. Es wurden sowohl Makro- wie auch Mikrocyten registriert, ohne daß ein Zusammenhang zu anderen Befunden hergestellt werden konnte.

Berlin, R. (1951) konnte folgende Zuordnung der Erythrocytengröße zur Grundkrankheit machen: er fand bei myeloischen Leukämien oft eine makro- oder normocytäre Anämie, während bei der chronischen lymphatischen Leukämie eher mikrocytäre Formen auftraten. Mehrere Autoren beobachteten in Übereinstimmung mit Dreyfuß (1964) normale, unveränderte Erythrocyten (s. auch Diskussionsteil Pathogenese). Brittin et al. (1969) erklären das Vorhandensein einer Makrocytose nur zum Teil durch wahre Makrocyten. Vielmehr beobachteten sie Mikroagglutinate, die aus zwei bis drei agglutinierten, mit AK beladenen Erythrocyten bestanden. Die Autoren nannten sie "douplets" oder "triplets".

Hämolyse- und Kompensationszeichen

Die Bestimmung der Erythrocytenlebensdauer war nur bei vier Patienten durchgeführt worden. Dabei war sie einmal hochgradig erniedrigt auf ein $T \frac{1}{2}$ von 2,5 Tagen und zweimal gering verkürzt. Im vierten Fall lag sie formal gesehen mit 25 Tagen ebenfalls unterhalb der Norm.

Diesen eigenen Befunden sollen Beobachtungen anderer Autoren gegenübergestellt werden. So wurde in den meisten Arbeiten bei Patienten mit positivem direkten Coombstest eine erniedrigte Erythrocytenlebensdauer beschrieben (Dacie, 1963; Jandl, 1966; Loutit und Mollison, 1946; Maldonado et al., 1967; Swisher, 1966; Goldberg und Fudenberg, 1968). Mehrere Autoren weisen auf die Tatsache hin, daß sich die Patientenerythrocyten bei fehlender Oberflächenbesetzung durch AK

völlig normal verhalten und sie auch normale Überlebensraten aufweisen (Dacie, 1963; Loutit und Mollison, 1946; Goldberg und Fudenberg, 1968). Zum Beweis der lebensdauerverkürzenden Wirkung der anhaftenden AK wurde die Überlebensrate authentisch gesunder, mit Cr^{51} markierter Kontrollerythrozyten, die Patienten mit AIHA injiziert wurden, gemessen und verkürzt gefunden (Loutit und Mollison, 1946). Die Untersuchungen der Erythrocytenlebensdauer bei zwar positivem indirekten Coombstest, jedoch negativem direkten Coombstest fielen normal aus (Dacie, 1963). Die gleiche Bedeutung ist der Aussage von Davidson und Spurier (1954) beizumessen, die beobachteten, daß bei klinischer Besserung der AIHA zuerst der direkte Coombstest negativ wurde, während der indirekte Coombstest noch lange positiv ausfiel. André und Najman (1967) und Davidson und Spurier (1954) erklären diese Erscheinung mit der Wirkungsweise der Corticoide, nämlich der Behinderung der Ag-AK Komplexbildung. Erst bei längerer Behandlung und höherer Dosierung soll es zur Beeinflussung der AK-Bildung kommen (Davidson und Spurier, 1954; Rosse, 1971).

Die Untersuchung der osmotischen Resistenz ergab keine pathologischen Befunde; die Fragilität der Erythrocyten war nicht erhöht. Lediglich bei der Bestimmung der osmotischen Resistenz bei 37°C (Inkubationsresistenz) begann die Hämolyse in zwei Fällen bei bereits leicht erhöhten NaCl -Konzentrationen. Die normalen Befunde sind verständlich; eine erhöhte Erythrocytenfragilität wird hauptsächlich bei intrazellulär bedingten hämolytischen Anämien beobachtet. Pathogenetisch liegt der AIHA jedoch ein extracorpulärer Faktor zugrunde. Die Erythrocyten sind primär von normaler Beschaffenheit.

Normale oder höchstens leicht erhöhte bzw. erniedrigte Fragilität der Erythrocyten bei der AIHA wird auch in verschiedenen Fallbeschreibungen durch Viedeback (1962 b), Evans und Duane (1949) und Maldonado et al. (1967) erwähnt. Dacie (1960) beobachtete übereinstimmend mit Mortensen (1963) bei überwiegend normalen Werten manchmal auch erhöhte Erythrocytenfragilität bei der AIHA im Rahmen verschiedener lymphoretikulärer Systemerkrankungen.

Die Retikuloocytenzahl als Ausdruck der Kompensation der Hämolyse war bei allen Patienten erhöht, bei einigen Patienten erreichte sie extrem hohe Werte von über 350 %. Retikuloocytopenien wurden, obwohl sie ebenfalls im Verlauf der AIHA beschrieben werden (Crosby und Rappaport, 1957; Bousser et al., 1961), solange die Hämolyse als Anämie Ursache im Vordergrund stand, im eigenen Krankengut nicht beobachtet. Eine Patientin entwickelte im Verlauf der Krankheit eine Retikuloopenie, die Folge einer zunehmenden Knochenmarkinsuffizienz war. Bei dieser Patientin mit CLL konnte der Übergang der AIHA in eine aplastische Anämie beobachtet werden. Dieser Übergang wird im Verlauf der AIHA bei malignen lymphoretikulären Systemerkrankungen als prognostisch ungünstiges Zeichen beobachtet (Berlin, N.J. et al., 1954; Bousser et al., 1961; Crosby und Rappaport, 1957; Bonham-Carter et al., 1954; Jandl, 1966; Seip, 1960; Kuronayagi et al., 1967; Rappaport und Crosby, 1957; Desforges et al., 1960).

Das Knochenmark zeigte bei 6 unserer Patienten vermehrte erythropoetische Aktivität mit Linksverschiebung. Dieser Befund läßt sich sowohl als Kompensationsversuch der Anämie, als auch mit der KM-stimulierenden Wirkung der angewandten Kortikoide erklären. Besonders die Erythropoese-stimulierende Wirkung der

Glukocortikoide wird von Dameshek et al. (1951) wiederholt betont. Bei 5 Patienten waren Zeichen für eine starke Knochenmarkinfiltration mit Verdrängung der normalen Blutbildungssysteme vorhanden. Sowohl der KM-Ausstrich als auch histologische Schnitte zeigten starke Infiltration mit Zellelementen der Grundkrankheit. Bei diesen Patienten war die erythropoetische Aktivität stark erniedrigt, so daß zusätzlich zur autoimmunhämolytischen Anämie der Übergang in eine aplastische Anämie zu erwarten war.

Das Milzszintigramm gab Anhalt über Größe und Funktion des Organs. Es zeigte entsprechend der klinischen Vergrößerung der Milz außer in einem Fall stets eine Gewichts- und Oberflächenvergrößerung des Organs bis auf das 10-fache der Norm. In 3 Fällen wurde eine verzögerte Extraktion der wärmealterierten Erythrocyten aus dem Blut mit verminderter Anreicherung in der Milz registriert. Bei 3 Patienten waren die ermittelten Werte normal und bei zwei weiteren erhöht im Sinne einer verstärkten Sequestrationsleistung. Besonders wichtig erscheinen diese beiden Patienten mit erhöhter Sequestrationsleistung der Milz in Hinblick auf die Erkenntnisse über den Sequestrationsort der geschädigten Erythrocyten je nach Art der vorhandenen AK. Demnach würde man bei vorherrschender Milzsequestration das Vorliegen inkompletter Agglutinine erwarten. Tatsächlich wiesen diese beiden Patienten außer jeweils positiven Coombstests weder komplette Wärme- oder Kälteagglutinine noch Wärme- oder Kältehämolysine auf, während fast alle anderen Patienten zusätzlich zu einem positiven Coombstest Kälteagglutinine hatten.

Speicherungsdefekte wurden bei zwei Patienten registriert; bei dem einen Patienten handelte es sich um eine CLL, beim anderen um eine Osteomyelofibrose. Auffälligerweise bestand bei beiden dieser Patienten

eine starke KM-Infiltration mit Verdrängung der Erythropoese. So können diese Speicherungsdefekte im Sinne einer extramedullären Blutbildung gewertet werden, wenn auch keine kernhaltigen Erythrocyten im peripheren Blutausschlag zu finden waren und der biotische Nachweis fehlt.

Andere Serumbefunde

Bei allen Patienten wurde eine erhebliche Blutsenkungsbeschleunigung beobachtet. Eine besonders starke Zunahme der BSG zeigte sich beim Einsetzen erneuter hämolytischer Schübe. Dadurch konnte in vielen Fällen die Untersuchung der BSG als Verlaufskontrolle dienen; eine beschleunigte BSG wird auch in der Literatur häufig zeitlich vor Auftreten der AK und der Hämolysezeichen beobachtet (Beickert, 1959; Videbaek, 1962 b).

Alle Patienten wiesen in der Elektrophorese Abweichungen von der Norm auf, wobei erhöhte Gamma-Globulinwerte stets mit erniedrigten Albuminen korrelierten. Auffällig war, daß sich anfangs mäßig erhöhte Gamma-Globuline mit entsprechend erniedrigten Albuminen (bei allen außer 2 Patienten) im Verlauf der Krankheit normalisierten und schließlich in 4 Fällen sogar erniedrigte Gamma-Globulinwerte gemessen wurden. Während das gleichzeitige Vorkommen von Hypo- bis A-Gamma-Globulinämien mit Autoimmunkrankheiten später diskutiert wird, könnte man die im Verlauf der Krankheit sich entwickelnde Hypo-Gamma-Globulinämie als therapeutischen Effekt der Kortikoid- oder Immunsuppressiva-Medikation auffassen. Dieser Mechanismus entspräche der Beeinflussung der AK-Produktion über Eingreifen in den Proteinmetabolismus der lymphatischen Organe (André und Najman, 1967; Davidson und Spurier, 1954; Dameshek et al., 1951). Als mögliche Erklärung für eine Hypo- bzw. A-Gamma-Globulinämie nehmen Soothill (1967) und

Straub und Sachtleben (1967) das Vorhandensein von AK an, die von den malignen neoplastischen Zellen produziert werden und die sich gegen eigene Gamma-Globuline richten. Hobbs et al. (1967) wiederum vermuten einen von den malignen Zellen produzierten humoralen Unterdrückungsfaktor gegen die normale Serum-Immunglobulinproduktion. Während geringe Gamma-Globulinerniedrigungen oder -erhöhungen bei der AIHA meist vorhanden sind, (Beickert, 1959; Buffa und Rappaport, 1957; Dacie, 1955), werden stark erhöhte Gamma-Globulinspiegel, womöglich parallel zum Anstieg der AK-Titer als prognostisch schlechtes Zeichen gewertet (Buffa und Rappaport, 1957).

In der Immunelektrophorese wurde bei der Hälfte aller Patienten eine Dysproteinämie beobachtet, hauptsächlich mit Abweichungen im Gamma-G- und Gamma-A-Bereich. Auch in der Literatur werden bei starker Vermehrung der Gamma-Globuline immunelektrophoretische Abweichungen meist im Sinne von Paraproteinämien beschrieben (Maldonado et al., 1967; Buffa und Rappaport, 1957; Videbaek, 1962 b). Bei Hypo-Gamma-Globulinämien ist manchmal nur eine Gamma-Globulinfraktion erniedrigt (Blajchmann et al., 1969; Stoelinga et al., 1969). Bei gleichzeitiger Erniedrigung aller Fraktionen wird ein genetischer Immundefekt angenommen (Robbins et al., 1969; Videbaek, 1962 b; Hobbs et al., 1967; Miller, D.G., 1967; Dreyfus, 1964; Blajchman et al., 1969; Fudenberg, 1966; Pirofsky, 1968).

5.3.3.3. Serologische Befunde

Die serologischen Untersuchungen erstreckten sich auf inkomplette Ery-AK, Wärme- und Kälteagglutinine bzw. Wärme- und Kältehämolysine, Leuko- und Thrombo-AK, den AGCT, den LE-Latex-Test, die LE-Zellen, den Rheuma-Latex-Test, die ASH und das CRP. Definitionsgemäß konnten bei allen Patienten mit AIHA Ery-AK

nachgewiesen werden. Bei fast allen Patienten war der Coombstest positiv; Wärmehämolysine waren nur bei der Patientin mit Lymphogranulomatose, Kälte- und Wärmeagglutinine dagegen bei fast allen Patienten vorhanden. Im Falle der beobachteten Patientin mit Panmyelopathie traten AK gegen alle drei Blutzellen und bei den Patienten mit Leukopenie Leuko-AK auf. Bei 2 Patienten waren Rheumafaktoren nachweisbar, und bei einem waren AK gegen Komplement vorhanden. Weiter differenzierende Ery-AK-Untersuchungen wurden nicht durchgeführt, so daß im Rahmen dieser retrospektiven Betrachtung die Zuordnung besonderer Erythrocyten-AK-Typen zur AIHA besonders in Hinblick auf die assoziierte Grundkrankheit nicht gemacht werden kann.

Welche wichtigen diagnostischen Erkenntnisse aus der weitergehenden Klassifizierung der Ery-AK bei einer AIHA gewonnen werden können, soll anhand folgender Einteilung von Ery-AK und den sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen aufgezeigt werden.

Gerbál et al. (1967) faßten die Ergebnisse ihrer immer subtileren Ery-AK-Differenzierungen in Form einer klinisch relevanten Einteilung zusammen. Diese Einteilung basiert erstens auf der Immunnatur und zweitens auf der Spezifität der Ery-AK. Folgende fünf Typen wurden unterschieden:

Typ	Natur			Spezifität	Kälteagglutinine	Klasse
	IgG	IgM	C'			
I	-	+	+	Anti-I	+	Kälteagglutinine
II	-	+	+	Anti-I	-	C'IgM
III	-	-	+	unbekannt	-	C'
IV	+	-	-	Anti-Rh	-	IgM
V	+	+	+	Anti-Rh, Anti-I	-	Mischklasse
	+	-	+	Anti-Rh	-	

Tabelle 8: 5 Typen von Ery-AK, eingeteilt nach der Immunnatur, Spezifität und serologischen Wirksamkeit der AK. Typ I: Kälte-Agglutinin-Gruppe, Typen II - IV Wärmeagglutinin-Gruppen und Typ V passagäre Wärme-Agglutinin-Gruppe.

Einige AK-Typen kommen gehäuft oder fast ausschließlich bei bestimmten Erkrankungen vor. So findet man IgM-Kälteagglutinine (Typ I) mit Anti-I-Spezifität außer bei atypischen Viruspneumonien (Eyster und Jenkins, 1969; Gerbal et al., 1968 b; Salmon, 1967) und der chronischen Kälteagglutinin-krankheit (Schuboth, 1965) bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen, besonders bei Lympho- und Retikulösarkom (Gerbäl et al., 1968 b; Boccardi et al., 1968 a; Tiagi et al., 1962; Dausset und Colombani, 1959). Der Typ II mit dem Auftreten von C'IgM (auch IgM ohne Kälteagglutinine genannt) wird ausschließlich bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen gefunden (Salmon et al., 1967; Homberg et al., 1967 und 1970; Gerbal et al., 1968 b). Die dritte Gruppe (C'-Typ) tritt häufig bei Kindern nach akuten viralen

Infekten auf (Beickert und Sprössig, 1959). Die Gruppen IV und V können nur in 50 % bestimmten Grundkrankheiten zugeordnet werden. AK aus diesen beiden Gruppen kommen gleich häufig bei der idiopathischen wie bei der symptomatischen AIHA vor. Bei den symptomatischen Formen assoziierten Grundkrankheiten handelt es sich durchweg um lymphoretikuläre Systemerkrankungen (Germal, et al., 1968 b; Salmom et al., 1967; Dausset und Colombani, 1959). Diese Klassifizierung läßt nun den wichtigen Schluß zu, daß bei Vorhandensein der AK der Gruppen I, IV und V häufig, der Gruppe II dagegen meist mit dem Vorliegen einer malignen lymphoretikulären Erkrankung gerechnet werden muß. Auch bei scheinbar idiopathischer AIHA mit Vorliegen von AK besonders aus der Gruppe II sollte man die diagnostischen Maßnahmen auf der Suche nach einer solchen Systemerkrankung verstärken. Germal et al. (1968 b) konnten bei kritischer Beobachtung von Patienten mit scheinbar idiopathischer AIHA aufgrund der AK-Konstellation die Grundkrankheit vermuten und sie in manchen Fällen nach Jahren diagnostizieren.

Möglicherweise hätte bei unserem Patienten N.K., der 4 Jahre lang unter der Diagnose einer idiopathischen AIHA behandelt wurde, und bei dem wiederholt Kälteagglutinine gefunden wurden, bei Kenntnis dieser Zusammenhänge der Verdacht einer zu erwartenden lymphoretikulären Systemerkrankung geäußert werden können. Tatsächlich entwickelte sich bei ihm 4 Jahre nach Beginn der "idiopathischen" AIHA eine akute myeloische Leukämie. Kissmeyer-Nielssen et al. (1956), Leddy und Bakemeier (1967), Schubotho (1965), Salmon et al. (1967), Germal et al. (1968 b), und Gorska et al. (1968) weisen auf die Wichtigkeit einer ganz exakten Typen- und Spezifitätsbestimmung der Erythrocyten-AK vor jeder Transfusion, wenigstens aber vor jeder Transfusionsserie hin. Gerade Patienten mit lympho-

retikulären Erkrankungen haben einerseits einen erhöhten Bedarf an Bluttransfusionen. Andererseits werden die transfundierten Erythrozyten aber auch vermehrt hämolysiert, wenn auch nach Dameshek und Schwartz (1940) Auto-AK gegen eigene Erythrozyten aktiver sind als gegen fremde. Die Gefahr einer zusätzlichen Sensibilisierung (Schubotho, 1965; Sgandurra, 1968; Kissmeier-Nielssen et al., 1967) sowie der allergischen Schockreaktion ("Transfusionszwischenfall") ist in erhöhtem Maße zu beachten (André und Najman, 1967; Schubotho, 1965; Loutit und Mollison, 1946; Beickert, 1959; Bousser et al., 1961; Mollison, 1962 b; Dacie, 1955). Außerdem neigen diese Patienten zu abnormen Immunreaktionen wie Bildung von AK mit seltener, multipler und sogar wechselnder Spezifität (Salmon et al., 1967; Gerbal et al., 1968 b; Schubotho, 1965; Leddy und Bakemeier, 1967; Gorska et al., 1968; Dreyfus, 1964). Die erhöhte Bereitschaft zur Isoimmunisierung, die an anderer Stelle besprochen wird, spielt hierbei eine Rolle (Schubotho, 1965).

5.4. Diskussion pathogenetischer Probleme

Über die Entstehung der AIHA als einer Form der HA, die durch Auto-AK, d.h. vom Organismus selbst gegen eigene Erythrocyten gebildete AK, bedingt ist, existieren heute folgende pathogenetische Modelle:

1. Die Ursache für die Entstehung antierythrocytärer Autoantikörper ist auf der Seite des Antigens zu suchen. Man unterscheidet hier blutzellständige Antigene von solchen Antigenen, die Bestandteile von Viren, Bakterien oder Tumorzellen sind und deren komplementäre AK mit erythrocytären Antigenen kreuzreagieren. Die Produktion von AK wäre also eine reguläre, reaktive Folge im Sinne eines Schutzmechanismus (Dacie, 1955; Schubotho, 1965).
2. Die Störung liegt im immunoblastischen Gaster begründet bei regelrechter Struktur der Erythrocytenantigene.

Zu 1. Viren oder andere Krankheitserreger, deren Stoffwechselprodukte oder sonstige Reaktionsprodukte eines erkrankten Organismus können die Erythrocytenoberflächenantigene alterieren. Dadurch fallen diese aus dem Rahmen der normalen Immuntoleranz gegen "eigen".

Die Möglichkeit eines nicht blutzellständigen Antigenstimulus ist dann gegeben, wenn sich die gebildeten Antikörper primär nicht gegen veränderte Erythrocyten, sondern gegen Viren, Bakterien oder Tumorzellen in unserem Fall speziell gegen entartete Lymphocyten richten und mit den Erythrocyten kreuzzureagieren vermögen (Schubothé, 1965; Dacie, 1955; Pirofsky, 1968; André und Najman, 1967; Beickert, 1959; Rosenthal et al., 1955). Diese Kreuzreaktion kann aus einer Determinantenähnlichkeit zwischen antigener Noxe und Erythrocytenoberflächenantigenen oder aus der mangelnden Spezifität der gebildeten AK resultieren. Einer derartigen Kreuzreaktion vergleichbar im Sinne einer inadäquaten Immunantwort ist der angenommene Mechanismus der überschießenden Reaktion auf ein Antigen. Es wurde beobachtet, daß dem Einsetzen der AIHA häufige Transfusionen mit Unverträglichkeitsreaktionen vorangingen. Hat der immunkompetente Apparat hier plötzlich neben Allo-AK auch Auto-AK gebildet (Germal et al., 1968 b; Kissmeyer-Nielssen et al., 1956)? Maldonado et al. (1967) beobachteten bei einem Patienten mit CML gleichzeitig eine allergische Reaktion auf Myleran und das Einsetzen der AIHA, wobei Kälteagglutinine sowie ein positiver direkter und indirekter Coombstest nachweisbar waren. In diesem Fall könnte neben der allergischen Reaktion eine somatische Mutation der Tumorzellen durch das Myleran entstanden sein, gefolgt von einer AK-Bildung der normalen immunkompetenten Zellen gegen die Tumorzellen mit Kreuzreaktion gegen die Erythrocyten. Ein anderer möglicher Mechanismus für diese Reaktion wird unter 2 b abgehandelt (Auto-AK-Bildung gegen die Erythrocyten durch die Tumorzellen).

Diese Theorien der Oberflächenalterierung und der Kreuzreaktion, die die Auto-AK-Bildung durch eine antigene Stimulation erklären, sind die älteren und heute nicht mehr vertretbar. Gegen die Oberflächenalteration spricht, daß Erythrocytenuntersuchungen bei der AIHA unveränderte, von normalen Erythrocyten nicht unterscheidbare Blutzellen ergaben (Pisciotta, 1955; Kissmeyer-Nielssen et al., 1956; Dacie, 1962; Dameshek et al., 1951; Germal et al., 1968 b; Dreyfus, 1964).

Zu 2. Die Störung des immunoblastischen Systems beruht auf einem partiellem Defekt der normalerweise vorhandenen Immuntoleranz durch neoplastische Proliferation antikörperbildungsfähiger Zellen: "forbidden clones" (Burnet, 1959 a). Anstelle der benignen Immunisation durch einen exogenen Reiz und explosionsartigen Vermehrung der immunkompetenten Zellen aus ihren vorhandenen Vorstufen mit zeitlich von der Noxe begrenzter Produktion von AK findet hier eine selbstperpetuierende, von der auslösenden Noxe unabhängige Proliferation des immunkompetenten Apparates mit Produktion von AK (AIHA) und Expansion und Invasion (maligne Systemerkrankung) statt (Dameshek und Schwartz, 1960).

Durch die unterschiedliche zeitliche Aufeinanderfolge von lymphoretikulären Systemerkrankungen und der AIHA ist man geneigt, kausale Zusammenhänge zwischen den beiden aufzustellen in dem Sinne, daß

- a) die AIHA die lymphoretikuläre Systemerkrankung bedingt,
- b) die AIHA Folge der lymphoretikulären Systemerkrankung ist,
- c) beide Krankheitsbilder sich unabhängig voneinander entwickeln.

Zu a): Hierbei müßte die AIHA den lymphoretikulären Systemerkrankungen zeitlich vorangehen. Bousser et al. (1961), Crosby und Rappaport (1957), Pirofsky (1968), Bowdler und Glick (1966), Cohen (1967), Videbaek (1962 b), Dausset und Colombani (1959), Molaro und Barillari (1962), De Vries (1966) und Tiagi et al. (1962) beschrieben solche Fälle. Pathogenetisch wäre an eine wiederholte Stimulation des immunkompetenten Apparates durch die AIHA mit nachfolgender inadäquater überschießender Reaktion und Entartung des lymphoretikulären Systems zu denken (Dameshek und Schwartz, 1960; Schwartz und Beldotti, 1965). Der Verlauf der Systemerkrankung wäre in diesem Falle unabhängig von der AIHA, denn wenn erst einmal entstanden, schreitet eine maligne Erkrankung autonom fort.

Da aber die AIHA häufiger erst im Rahmen von lymphoretikulären Systemkrankheiten auftritt, ist diese Kausalität unwahrscheinlich.

Zu b): Hier müßte die Systemerkrankung zeitlich immer vorangehen, ferner müßte die Therapie der Grundkrankheit die AIHA positiv beeinflussen.

Was die zeitliche Folge angeht, so ist anzunehmen, daß die AIHA in den Fällen, bei denen sie voranzugehen scheint, lediglich das erste Symptom der bereits bestehenden lymphoretikulären Systemkrankheit ist. Auch die Besserung der AIHA unter der Therapie der Systemkrankheit, die zu einer Einschmelzung der Lymphknoten und Knochenmarkherde und damit zu einer Reduktion der Antikörperbildungsstätten führt, zeigt den primär pathogenen Charakter der Systemkrankheit (Dameshek et al., 1950 und 1951; Craig et al., 1952; Dreyfus, 1964; Eisner et al., 1967; Buffa und Rappaport, 1957; Rosenthal et al., 1955). Auch das häufige Vorhandensein von Paraproteinen bei der AIHA im Rahmen von lymphoretikulären Systemerkrankungen läßt aufgrund des pathologischen Charakters der Paraproteine den Schluß zu, daß die malignen proliferierenden Zellen die AK produzieren (Rosenthal et al., 1955; Rappaport und Johnson, 1955; Craig et al., 1952; Schubotho, 1968).

Bereits im ersten Drittel dieses Jahrhunderts wurde vermutet, daß das maligne lympho-plasmo-retikuläre Gewebe die hämolytische Anämie bedingt (Hektoen, 1915; Murphy und Sturm, 1925). Davis (1944) erkannte zwar die wichtige Rolle der malignen proliferierenden Zellen, verkannte aber den Mechanismus der AIHA, indem er an die direkte Phagocytose der Erythrocyten durch die entarteten Zellen glaubte. Andere Autoren erkannten dann die Rolle des Antikörpers für die hämolytische Anämie, konnten sich aber über den Ort der AK-Synthese innerhalb des lympho-plasmo-retikulären Systems nicht einigen (Ehrlich et al.,

1949; Fahraeus, 1948; White und Dougherty, 1944; Dougherty et al., 1944 und 1945; Harris et al., 1945; Chase et al., 1946; Dacie, 1955; Tsunakawa, 1968). Neuere Untersuchungen konnten dagegen eindeutig das maligne proliferierende Gewebe für die Autoantikörperproduktion verantwortlich machen (Pirofsky, 1956; Fudenberg et al., 1958; Oliner et al., 1961; Schubotho, 1955, 1958, 1965, 1968 und 1969; Schubotho et al., 1966; Burnet, 1959 b und c; Dameshek et al., 1951; Rosenthal et al., 1955; Kaplan und Smithers, 1959; Smithers, 1959; Green et al., 1957; Green und Goldenberg, 1960; Dameshek und Schwartz, 1960).

Einigen Autoren gelang es aus malignem Tumorgewebe AK zu extrahieren. So konnten Pirofsky (1956) Hämolysine und Agglutinine aus Leukämie-Leukocyten und Abrams et al. (1949) Kryoglobuline aus LK eines Lymphosarkom-Patienten gewinnen. Rappaport und Johnson (1955) fanden ein intrazelluläres, den Russelkörperchen des Plasmocytoms vergleichbares stark PAS-positives Protein in den Lymphocyten von Patienten mit CLL und Lymphosarkom. Diese Beobachtung konnte hauptsächlich bei Patienten mit hohen AK-Titern gemacht werden. Aubert und Brendemoen (1949) isolierten Kälteagglutinine aus Lymphosarkomgewebe. In einem gleichartigen Tumorgewebe konnten Wiener et al. (1953) ebenfalls das Vorhandensein von AK nachweisen. Rosenthal et al. (1955) maßen nach Lymphdrainage und Zerstörung von Lymphknoten erhöhte AK-Titer im Blut. Ofuji et al. (1962) konnten bei Patienten mit CLL und AIHA durch Fluoreszenztechnik AutoAK in den proliferierenden lymphoiden Zellen demonstrieren.

Der Entstehungsmechanismus der AIHA im Rahmen von malignen proliferierenden Krankheiten des lymphoretikulären Systems ist folgendermaßen zu verstehen: da diese Krankheiten das immunkompetente System betreffen, sind ihre entarteten Zellen ebenfalls zur AK-Produktion befähigt. Im Falle des

wuchernden, unkoordinierten Tumorzellwachstums kommt es durch die überstürzte Reproduktion zu Mutationen mit daraus resultierenden Genverlusten. Dadurch fehlen den immer noch immunkompetenten, neoplastischen Zellen Kopien antigener Strukturen, die der Organismus noch besitzt. Das Tumorgewebe ist gegenüber diesen Antigenen intolerant, und es resultiert daraus eine AK-Produktion mit krankheitsprägender Bedeutung gegen körpereigene Strukturen, in unserem Fall gegen Erythrocyten (Burnet, 1959 a; Dameshek und Schwartz, 1960; Fudenberg, 1966; Eisner et al., 1967; Schubotho, 1968).

Somit wird die normale Immunhomöostase zweifach gestört, indem erstens das normale immunkompetente Gewebe verdrängt wird und zweitens dadurch, daß die malignen Zellen selbst immunkompetent sind, aber intolerant gegen "eigen" und so AutoAK bilden.

Zu c): Beide Krankheitsbilder entwickeln sich unabhängig voneinander.

Diese dritte Möglichkeit erscheint zwar auf den ersten Blick alternativ zu den ersten beiden Theorien, so daß Brown und Meynell (1949) von einer rein zufälligen Koinzidenz sprachen. Bei näherer Betrachtung jedoch widerspricht diese Theorie der vorangegangenen nicht, denn die Funktion des entgleisten immunkompetenten Gewebes als AutoAK-Produzent wird nicht angezweifelt, lediglich der kausale Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern wird anders gesehen. Auch die unterschiedlich beobachtete zeitliche Aufeinanderfolge beider Krankheiten läßt sich zwanglos erklären, wenn keine Erkrankung die andere bedingt, sondern beide einen gemeinsamen pathogenetischen Ursprung haben.

Pathogenetisch muß eine endogene Entgleisung in der Immunabwehr beiden Erscheinungen zugrunde gelegt werden (Pirofski, 1968; Fudenberg, 1966; Miller, D.G. 1967;

Dobbs, 1965; Videbaek, 1962 b; Zuelzer et al., 1970; Cohen und Waxman, 1967; Dreyfus, 1964). Auch unter den Bedingungen einer normalen Immunhomöostase werden ständig geringe Mengen pathogener Elemente produziert, aber durch die intakte Immunabwehr in Grenzen gehalten. Ist das immunkompetente System qualitativ oder quantitativ geschädigt, können diese pathogenen Elemente ungebremst wuchern und zu Krankheiten wie Leukämie oder AIHA führen.

Die Fehlregulation des immunkompetenten Apparates kann mehrere Ursachen haben. Diskutiert werden genetische oder somatische Mutationen, die durch die hohe Regenerationsrate des RHS, durch Virusinfekte und durch therapeutische Anwendung von Strahlen, radioaktiven Substanzen oder Cytostatika bedingt sein können (Rosenthal et al., 1955; Dameshek und Schwartz, 1960; Lewis et al., 1966; Holland et al., 1967; Eisner et al., 1967; Homberg et al., 1970; Tobin und Argano, 1967). Auch die Rolle des Thymus als Kontrollorgan der immunologischen Reifung darf nicht unterschätzt werden (Dreyfus, 1964; Fudenberg, 1966; Cohen und Waxman, 1964; Miller, J.F.A.P., 1961; Osoba und Miller, 1963; Burnet, 1962 a und b; Burnet und Mackay, 1962; Richmond et al., 1963). Benigne oder maligne Erkrankungen des Thymus oder ein von ihm gebildeter humoraler Faktor werden für die Induktion der Autoantikörperbildung verantwortlich gemacht (Osoba und Miller, J.F.A.P., 1963). Auch therapeutische Erfolge bei der AIHA nach Thymektomie weisen in diese Richtung (Richmond et al., 1963; Wilmers und Russel, 1963; Schubothe, 1965). Zum Vergleich soll auf die tierexperimentelle Parallele bei neonatal thymektomierten Tieren mit nachfolgender AIHA und malignen Lymphomen hingewiesen werden (Pirofsky, 1968; Osoba und Miller, J.F.A.P., 1963; Dreyfus, 1964; Varet, 1968; Sundermann und Mey, 1966).

Bei vorhandener angeborener, eventuell familiärer Disposition (Burnet, 1959 und 1963; Dreyfus, 1964) können diese Momente als "Triggermechanismus" fungieren (Rosenthal et al., 1955; Dameshek und Schwartz, 1960; Lewis et al., 1966; Holland et al., 1967; Eisner et al., 1967; Homberg et al., 1970; Tobin und Argano, 1967). Werden diese abnormen, mutierten Zellen nicht wie unter normalen Umständen zerstört, können sie, immer noch immunkompetent, aber durch ihre Mutation doch fremd geworden, im Sinne einer "runt disease" gegen die Gewebs- oder Blutzellen des Wirtes AK bilden und sich durch unkontrollierte Proliferation ausbreiten (Pirofsky, 1968; Kaplan und Smithers, 1959; Oliner et al., 1961; Fudenberg, 1966).

Folgende klinische Beobachtung würde mit dieser Theorie der evtl. genetisch bedingten Immuninsuffizienz ihre Erklärung finden (Dreyfus, 1964). Es werden überzufällig häufig mehrere Autoimmunkrankheiten wie LED, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Periarteriitis nodosa, Dermatomyositis, Sjögren Syndrom, Thyreotoxikose, Hashimoto Krankheit, ITP usw. simultan oder aufeinanderfolgend beim selben Patienten oder die gleiche Krankheit oder verschiedene in die gleiche Gruppe gehörige Krankheiten bei mehreren Mitgliedern einer Familie gefunden (Fudenberg, 1966; Cordova et al., 1966; Pirofsky und Vaughan, 1968; Dobbs, 1965; Seip et al., 1969; Stoelinga et al., 1969; Lee et al., 1964; Gerbal et al., 1968 a). Sehr häufig sind diese Autoimmunanomalien assoziiert mit malignen proliferativen Krankheiten des Lympho-plasmo-retikulären Systems (Dreyfus, 1964). Dabei sind diese Erkrankungen häufig nicht klinisch manifest, sondern man findet lediglich serologische Hinweise in Form von pathognomonischen AK (Fudenberg, 1966). Ebenfalls beobachtet wurde das gehäufte Zusammentreffen von Autoimmunkrankheiten und malignen Erkrankungen des lymphoretikulären Systems mit angeborenen erblichen Immundefekten wie Down-Syndrom, Klinefelter Syndrom, welches

bekannt ist für seine schlechte AK-Bildungsfähigkeit, oder anderen Chromosomenaberrationen (Zuelzer et al., 1970), sowie mit der Ataxia telangiectatika (Peterson et al., 1964; Straub und Sachtleben, 1967), einer Erkrankung mit partiellem Immundefekt, sowie mit A- oder Hypogammaglobulinämie oder mit Antikörpermangelsyndrom (Fritze, 1962).

Auch die tierexperimentell erzeugbare AIHA mit nachfolgenden malignen lymphoretikulären Syndromen bei immungestörten und/oder thymusalterierten geeigneten Mäusestämmen, den sog. NZB-Mäusen bzw. aleutian minks, läßt sich die genetische Disposition erkennen (Pirofsky, 1968; Varet, 1968; Miller, D.G. 1967; Holmes und Burnet, 1963; East und Branca, 1969).

Mit der Annahme einer abnormen Immunlage als Ausgangsdefekt sowohl für Autoimmunkrankheiten als auch für lymphatische Systemerkrankungen werden manche scheinbar widersprüchliche Befunde wie z.B. erniedrigte Gamma-Globulinspiegel als Zeichen der mangelnden Immunabwehr bei erhöhtem AK-Titer verständlich (Straub und Sachtleben, 1967; Robbins et al., 1969; Stoelinga et al., 1969; Dreyfus, 1964; Pisciotta et al., 1960; Blajchman et al., 1969; Page et al., 1963; Lee et al., 1964; Rosen und Janaway, 1966). Der tiefliegende Immundefekt mit mangelnder Unterdrückung wuchernder maligner Zellproliferationen bedingt die unbeschränkte Aktivität mehrerer immunkompetenter Zellklone, die entsprechend verschiedene AK produzieren (Gerbail et al., 1968 a und b). Dies zeigt sich klinisch im simultanen Auftreten mehrerer Erkrankungen und serologisch in der Anwesenheit verschiedener pathologischer AK (Smithers, 1959; Seip, 1960; Bonham-Carter et al., 1954; Salmon et al., 1967; Blajchman et al., 1969; Pirofsky 1968). Neben Erythrocyten-AK werden auch AK gegen andere Blutzellen gebildet (Beickert, 1959; Crosby und Rappaport, 1957; Bonham-Carter et al., 1954). Weitere Hinweise für die Heterogenität der gebildeten AK

sind eine mehrgipfelige Gamma-Zacke in der Elektrophorese (Pirofsky, 1968), positive, nicht pathognomonische Serologiebefunde, wie die sog. falsch positive WaR-Reaktion, das Vorhandensein von antinucleären Faktoren und von Paraproteinen (Tan und Chaplin, 1968; Pirofsky, 1968; Schubotho, 1965), die verschiedene Spezifität der Erythrocyten-AK beim selben Patienten und schließlich der Wandel der AK-Spezifität im Verlauf der Krankheit. Dieses Phänomen wird von Gerbal et al. (1968 a und b) und Salmon et al. (1967) als Typen- und Spezifitätswandel der AK und von Schubotho (1968) als starke Variabilität im AK-Mosaik bezeichnet. Ein weiterer Hinweis für eine erhebliche Immunstörung ist die Beobachtung beschränkter Immunreaktionen sowohl vom Soforttyp als auch vom verzögerten Typ bei malignen Erkrankungen wie z.B. beim Morbus Hodgkin (Pirofsky, 1968). Schließlich ist auch die erhöhte Infektanfälligkeit dieser Patienten bekannt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer einleitenden Definition der symptomatischen AIHA als einer besonderen Form erworbener hämolytischer Anämien wurden diejenigen Erkrankungen innerhalb eines 222 Patienten umfassenden Kollektivs mit lymphoretikulären Systemerkrankungen ermittelt, bei denen die AIHA als Begleitkrankheit auftrat. Innerhalb von neun einzelnen Krankheitsgruppen lymphoretikulärer Systemerkrankungen wurde aufgrund definierter Kriterien die Häufigkeit der beobachteten Fälle mit Anämie, hämolytischer Anämie und autoimmunhämolytischer Anämie aufgezeigt. Dabei zeigten von den 222 Patienten 193 entsprechend 87 % eine Anämie, eine Hämolyse trat bei 102 Patienten oder 46 % auf. Bezogen auf 122 Patienten mit Antikörperuntersuchungen, wurde eine hämolytische Anämie bei 80 Patienten gleich 65,5 % und eine autoimmunhämolytische Anämie bei 12 Patienten entsprechend 10 % diagnostiziert. Schlüsselt man die 12 Patienten mit AIHA nach den assoziierten Krankheitsbildern auf, so zeigte es sich, daß 4 von 17 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, 2 von 18 Patienten mit Morbus Hodgkin, 3 von 25 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, 2 von 12 Patienten mit Panmyelopathie bzw. Osteomyelofibrose und einer von 6 Patienten mit Leukopenie eine assoziierte AIHA aufwiesen. Es wurden weiterhin diagnostische Probleme bei der Auswertung des Fallmaterials sowie zeitliche Zusammenhänge zwischen Erst- und Begleitkrankheit erörtert. Erwähnenswerte Befunde wurden anhand der drei Übersichtstabellen 5 - 7 diskutiert. Die bei der Durchsicht der Literatur gewonnenen pathogenetischen Vorstellungen über die Entstehung einer AIHA im Rahmen von lymphoretikulären Systemerkrankungen wurden dargelegt und mit den eigenen Ergebnissen verglichen und diskutiert.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Abrams, A.A.,
Cohen, P.P.,
Meyer, O.O.:
The physical properties of cryoglobulin obtained from lymph nodes and serum of a case of lymphosarkoma.
J. Biol. Chem. 181: 237-245 (1949).
- Ala, F.A.,
Sherman, J.D.,
Ise, C.,
Schwab, R.S.,
Dameshek, W.:
A case of autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia and Landry-Guillain-Barré syndrome.
Acta haemat. (Basel) 34, 361-369 (1965).
- André, R.,
Najman, A.:
Aspects actuels des anémies hémolytiques acquises à autoanticorps.
Presse méd. 75, 3, 2703-2708 (1967).
Anémies hémolytiques auto-immunes avec nodules lymphoïdes de la moelle osseuse.
- André, R.,
Duhamel, G.:
AIHA with lymphoid nodules in the bone marrow.
Sem.Hôp. Paris 44/42, 2517-2526 (1968).
- Angeloni, G.,
Fagiolo, E.,
Mastromonaco, A.:
Anemia emolitica e porpora trombocitopenica autoimmune in corso di lupus eritematoso subacuto.
Haematologica 48, 757-764 (1963).
- Armitage, P.:
Statistical methods in medical research.
Blackwell scientific Publications
Oxford and Edinburgh 369-373 (1971).
- Aubert, A.,
Brendemoen, O.J.:
Acquired hemolytic anemia and lymphoblastoma.
Scand.J.clin. & Lab. Invest.
1: 95-101 (1949).

- Becker, F.P.,
Eddy, J.R.:
Autoimmune hemolytic anemia with
terminal lymphoma and cytomegalic
inclusion disease.
N.Y. med. J. 64: 1211-1212 (1964).
- Beickert, A.:
Die haemolytische Verlaufsform der
chron. lymphat. Leukemie.
Münch. med. Wschr. 101, 2067-2072
(1959).
- Beickert, A.,
Sprössig, M.:
Immunhaematologische und virologisch-
serologische Beobachtungen bei erworbe-
ner HA im Verlaufe einer "asiatischen
Grippe".
Klin. Wschr. 37, 146-150 (1959).
- Ben-Ischay, D.,
Freund, M.,
Groen, J.J.:
A case of AIHA with circulating cold
agglutinins presenting for many years
as hypersplenism and terminating in
leukemia.
Blood 22, 100-108 (1963).
- Berlin, N.H.,
Lawrence J.H.,
Lee, H.C.:
The pathogenesis of the anemia of
chronic leukemia.
J.Lab. clin. Med. 44: 860-874 (1954).
- Berlin, R.:
Red cell survival time in cases of
leukaemia.
Acta med. scand. Suppl. 252, 95 (1951).
- Blajchman, M.A.,
Hobbs, J.R.,
Dacie, J.V.,
Petit, J.E.,
Worlledge, S.M.:
Immunoglobulin in warm type autoim-
mune hemolytic anemia.
Lancet 2/7616, 340-344 (1969).
- Boccardo, V.,
Grasso, A.,
Belsanti, V.:
Hemolytic AIA with occurrence of an
antibody with anti I specificity during
Brill Symmers disease.
Haemat. Lat. (Milano) 11/2, 151-158
(1968 a).

Boccardi, V.,
Grasso, A.,
Dolce, V.:

AIHA of apparently idiopathic type associated with specific auto-AB and variable serologic characteristics ending in lymphosarkoma.

Haemat. Lat. (Milano) 11/3, 239-246 (1968 b).

Bonham-Carter, R.E.,
Gasser, C.,
Cathie, A.B.:

Aplastische Anaemie (chron. Erythroblastophthise) bedingt durch Autoimmunisierung.

Schweiz. med. Wschr. 84, 2, 1114-1116 (1954).

Boorman, K.E.,
Dodd, B.E.,
Loutit, J.F.:

Hemolytic icterus (acholic jaundice) congenital and acquired.

Lancet 250, 812-814 (1946).

Bousser, I.,
Lecote des Floris, R.,
Christol, D.,
Rousère, I.:

Les anémies hémolytiques à autoanticorps symptomatiques de lymphomes malins.

Sem. Hôp. Paris 37, 4, 2537-2542 (1961).

Bowdler, A.J.,
Glick, I.W.:

Autoimmune hemolytic anemia as the herald state of Hodgkins disease.

Ann. intern. Med. 65: 761-767 (1966).

Brittin, G.M.,
Brecher, G.,
Johnson, C.A.,
Stuart, J.:

Spurious macrocytosis of antibody coated red cells.

Amer. J. clin. Path. 52/2, 237-241 (1969).

Brook, J.,
Konwaler, B.E.:

Thrombotic thrombocytopenic purpura: Association with metastatic gastric carcinoma and a possible autoimmune disorder.

Calif. Med. 102, 222-227 (1965).

- Brown, R.J.K.,
Meynell, M.J.:
Hemolytic anemia associated with
Hodgkin's Disease.
Lancet 257, 835-836 (1949).
- Brunet, P.,
Najean, Y.,
Bernard, J.:
Etude de 10 cas d'association d'anémie
hémolytique idiopathique immunologique
et de purpura thrombopénique.
Sem. Hôp. Paris 40, 294-302 (1964).
- Brunner, H.E.,
Frick, R.G.:
Simultane thrombocytopenische Purpura
und autoimmunhaemolytische Anaemie.
Dtsch. med. Wschr. 87, 1002-1005 (1962).
- Buffa, F.,
Rappaport, H.:
Chronic lymphocytic leukemia associated
with dysproteinemia and acquired hemolytic
anemia.
Amer. J. Med. 22: 504-510 (1957).
- Burnet, F.M.:
The clonal selection theory of acquired
immunity.
The Abraham Flexner lectures of Van-
derbilt University 1958. Cambridge:
University Press, Londres (1959 a).
- Burnet, F.M.:
Autoimmune disease: I. Modern immuno-
logical concepts.
Brit. med. J. 5153: 645-650 (1959 b).
- Burnet, F.M.:
Autoimmune Disease: II. Pathology of
the immune response.
Brit. med. J. 5153, 720-725 (1959 c).
- Burnet, F.M.:
The immunological significance of the
thymus: an extension of the clonal
selection theory of immunity.
Aust. Ann. Med. 11, 79-91 (1962 a).

- Burnet, F.M.: Role of the thymus and related organs in immunity.
Brit. med. J. 5308, 807-811 (1962 b).
- Burnet, F.M.: Experimental production of autoantibodies or of autoimmune disease.
Brit. med. Bull. 19, 245-250 (1963).
- Burnet, F.M., Mackay, J.R.: Lymphoepithelial structures and autoimmune disease.
Lancet 2, 1030-1033 (1962).
- Casey, T.P., Main, B.W.: Thrombocytopenia and hemolytic anemia in infectious mononucleosis.
N. Z. med. J. 66, 664-667 (1967).
- Chase, J.H., White, A., Dougherty, T.F.: Enhancement of circulating antibody concentration by adrenal hormones.
J. Immunol. 52: 101-112 (1946).
- Chauffard, A., Troisier, J.: Anémie grave hémolysinique dans le serum: ictère hémolysinique.
Sem. méd. (Paris) 28: 49-52 (1908).
- Chauffard, A., Vincent, C.: Hemoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu.
Sem. méd. (Paris) 29: 601-604 (1909).
- Cohen, S.M.: Chronic myelogenous leukemia with myelofibrosis. Four years after AIHA.
Arch. intern. Med. 119/6, 620-625 (1967).
- Cohen, S.M., Waxman, S.: Myasthenia gravis, chronic lymphocytic leukemia and AIHA. A spectrum of thymic abnormalities?
Arch. intern. Med. 120/6, 717-720 (1967).

- Colomb, D.:
L'avenir des paraffinomes. A propos d'une observation de réticulolympho-blastosarkomatose avec anémie hémolytique acquise par autoanticorps froids et cryoglobulinémie ayant compliqué un paraffinome ayant 50 ans d'évolution.
Ann. dermat. 89, 36-46 (1962).
- Coombs, R.R.A.,
Mourant, H.E.,
Race, R.R.:
A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh-agglutinins.
Brit. J. exper. Path. 26: 255-266 (1945).
- Cordova, M.S.,
Baes-Villasenor, J.,
Mendez, J.J.,
Campos, E.:
Acquired hemolytic anemia with positive antiglobulin (Coombs)-test in mother and daughter.
Arch. intern. Med. 117: 692-695 (1966).
- Craig, A.G.,
Warehouse, C.,
Young, L.E.:
Autoimmune hemolytic disease and cryoglobulinemia associated with CLL (Hematologic and metabolic studies).
Amer. J. Med. 13: 793-804 (1952).
- Crome, P.,
Mollison, P.L.:
Splenic destruction of Rh-sensitized and of heated red cells.
Brit. J. Haemat. 10: 137-154 (1964).
- Crosby, W.H.,
Rappaport, H.:
Reticulocytopenia in AIHA.
Blood 11, 2, 929-936 (1956).
- Crosby, W.H.,
Rappaport, H.:
Autoimmune hemolytic anemia. I. Analysis of hematological observations with particular reference to their prognostic value.
Blood 12, 1, 42-55 (1957).

- Cutbush, M.,
Mollison, P.L.:
Relation between characteristics of
blood group antibodies in vitro and
associated patterns of red cell destruc-
tion in vitro.
Brit. J. Haemat. 4: 115-137 (1958).
- Dacie, J.V.:
The haemolytic anemias, acquired and
congenital. I.
Churchill ltd. London, 1954.
- Dacie, J.V.:
The autoimmune hemolytic anemias.
Amer. J. Med. 18, 3, 810-821 (1955).
- Dacie, J.V.:
The hemolytic anemias, congenital and
acquired. II. Part 1.
Churchill ltd. London, 1960.
- Dacie, J.V.:
The hemolytic anemias, congenital and
acquired. II. Part 2.
Churchill ltd. London, 1962.
- Dacie, J.V.:
Prognosis in autoimmune hemolytic
anemia.
Aust. Ann. Med. 12, 11-15 (1963).
- Dacie, J.V.:
The hemolytic anemias, congenital and
acquired. III.
Churchill ltd. London, 1967.
- Dacie, J.V.,
Brain, M.C.,
Harrison, C.V.:
Non tropical idiopathic splenomegaly
(review of 10 cases and their relation-
ship to malignant lymphomas).
Brit. J. Haemat. 17/4, 317-333 (1969).
- Dameshek, W.:
Systemic lupus erythematosus: A complex
autoimmune disorder.
Ann. intern. Med. 48, 707-730 (1958).

- Dameshek, W.,
Schwartz, S.O.:
Acute hemolytic anemia (acquired hemolytic icterus, acute type).
Medicine 19: 231-327 (1940).
- Dameshek, W.,
Saunders, R.H.Jr.,
Zannos, L.:
Use of ACTH in treatment of acute and subacute leukemia.
Bull. New Engl. med. Center 12: 11-21 (1950).
- Dameshek, W.,
Rosenthal, M.C.,
Schwartz, L.I.:
The treatment of acquired hemolytic anemia with adrenocorticotrophic hormone (ACTH).
New Engl. J. Med. 244, 117-127 (1951).
- Dameshek, W.,
Schwartz, R.S.:
Leukemia and autoimmunisation. Some possible relationships.
Acta Haemat. (Basel) 24, 41-53 (1960).
- Dameshek, W.,
Schwartz, R.S.,
Oliner, H.:
Current concepts of autoimmunisation: an interpretive review.
Blood 17: 775-783 (1961).
- Dausset, J.,
Colombani, J.:
The serology and prognosis of 128 cases of autoimmune hemolytic anemia.
Blood 14, 2, 1280-1301 (1959).
- Davidson, J.,
Oyamada, A.:
Specificity of autoantibodies in hemolytic anemia.
Amer. J. clin. Path. 22, 2, 101-115 (1953).
- Davidson, J.,
Spurrier, W.:
Immunological studies in hemolytic anemia.
I.A.M.A. 6: 818-821 (1954).
- Davis, L.J.:
Symptomatic hemolytic anemia report of 4 cases.
Edinb. med. J. 51, 70-83 (1944).

- Desforbes, J.F.,
Ross, J.D.,
Moloney, W.C.: Mechanisms in Anemia in leukemia and malignant lymphoma.
Amer. J. Med. 28, 69-76 (1960).
- Dobbs, C.E.: Familial autoimmune hemolytic anemia.
Arch. intern. Med. 116, 273-276 (1965).
- Donath, J.,
Landsteiner, K.: Über paroxysmale Hämoglobinurie.
Münch. med. Wschr. 1590-1593 (1904).
- Dougherty, T.F.,
White, A.,
Chase, J.H.: Relationship of effects of adrenal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 56, 28-29 (1944).
- Dougherty, T.F.,
Chase, J.H.,
White, A.: Pituitary adrenal cortical control of antibody release from lymphocytes.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 58: 135-140 (1945).
- Dreyfus, B.: Role probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par autoanticorps.
Nouv. Rev. franc. Hémat. 4: 669-690 (1964).
- Dubois, E.L.: Acquired hemolytic anemia as presenting syndrome of lupus erythematosus.
Amer. J. Med. 12, 197-204 (1952).
- Duneabat, G.,
Muercke, R.C.: Thrombotic thrombocytopenic purpura with acute anuric renal failure.
Amer. J. Med. 41, 1000-1006 (1966).
- East, J.,
Branca, M.: Autoimmune reactions and malignant changes in New Zealand Black Mice
Clin. exper. Immunol. 4/6, 621-635 (1969).

- Ebbe, S.,
Wittels, B.,
Dameshek, W.:
Autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP) type with chronic lymphocytic leukemia.
Blood 16, 23-37 (1962).
- Ehrlich, W.E.,
Harris, T.N.:
Formation of antibodies in popliteal lymphonodes in rabbits.
J. exp. Med. 76, 335-358 (1942).
- Ehrlich, W.E.,
Drabkin, D.L.,
Forman, C.:
Nucleic acids and production of antibody by plasmacells.
J. exp. Med. 90: 157-168 (1949).
- Eisner, E.,
Ley, A.B.,
Mayer, K.:
Coombs' positive hemolytic anemia in Hodgkins disease.
Ann. intern. Med. 66, 1, 259-273 (1967).
- Ellis, L.D.,
Westermann, M.P.:
Autoimmune hemolytic anemia and cancer.
J. Amer. Med. Ass. 193, 962-964 (1965).
- Evans, R.S.,
Duane, R.T.:
Acquired hemolytic anemia. I. Relation of erythrocyte AB-production to activity of disease. II. Significance of thrombopenia and leukopenia.
Blood, 4: 1196-1213 (1949).
- Eyster, M.E.,
Jenkins, Jr. D.E.:
Erythrocyte coating substances in patients with positive direct antiglobulin reactions. Correlation of γ G-globulin and complement coating with underlying diseases, overt hemolysis and response to therapy.
Amer. J. Med. 46/3, 360-371 (1969).
- Fahraeus, A.:
Antibodyproduction in relation to development to plasmacells.
Acta med. scand. Suppl. 122, 1-122 (1948).

- Fraisse, H.,
Metton, A.,
Brizard, C.P.,
Gonnod, J.:
Acute chyloperitoneum followed by AIHA
and rapid fatal course due to malignant
reticuloendothelial disease.
J. Méd. Lyon 51/1168, 1119-1125 (1970).
- Fritze, E.:
Gleichzeitiges Vorkommen von Autoagg-
ressionskrankheiten des Blutes und
Antikörpermangelsyndrom.
Münch. med. Wschr. 104: 1269-1272 (1962).
- Fudenberg, H.H.:
Immunologic deficiency, autoimmune
disease and lymphoma: observations,
Implications, and speculations.
Arthr. and Rheum. 9: 464-472 (1966).
- Fudenberg, H.,
Barry, I.,
Dameshek, W.:
The erythrocyte-coating substance in
autoimmune hemolytic disease: its nature
and significance.
Blood 13, 201-215 (1958).
- Gerbal, A.,
Homberg, J.C.,
Rochant, H.,
Liberge, G.,
Delarme, F.,
Salmon, C.:
Nouvelle classification immunologique
des anémies hémolytiques avec auto-
anticorps.
Nouv. Rev. franc. Hémat. 7/3, 401-406
(1967).
- Gerbal, A.,
Homberg, J.C.,
Rochant, H.,
Perron, L.,
Salmon, Ch.:
Les autoanticorps des anémies hemo-
lytiques acquises I.
Nouv. Rev. franc. Hémat. 8, 155-177
(1968 a).
- Gerbal, A.,
Homberg, J.C.,
Rochant, H.,
Perron, L.,
Salmon, Ch.:
Les autoanticorps des anémies hemo-
lytiques acquises II.
Nouv. Rev. franc. Hémat. 8/3, 351-368
(1968 b).
- Giannopolos, P.,
Bergsagel, D.:
The mechanism of the anemia associated
with Hodgkins disease.
Blood 14, 7, 856-869 (1959).

- Goldberg, L.S.,
Fudenberg, H.H.:
Warm antibody hemolytic anemia prolonged
remission despite persistent positive
Coombs test.
Vox sang. (Basel) 15/6, 443-445 (1968).
- Gorska, B.,
Walewska, I.,
Seyfriedowa, H.:
Studies on the specificity of warm auto-
antibody in hemolytic anemia of the
immunologic type.
Pol. med. J. 7/3, 544-549 (1968).
- Green, N.,
Goldenberg, H.:
Acute hemolytic anemia and hemoglobinuria
complicating infectious mononucleosis.
Arch. intern. Med. 105, 108-111 (1960).
- Green, H.N.,
Wakefield, J.,
Littlewood, G.:
The nature of cancer-anemia and its bearing
on the immunological theory of cancer.
Brit med. J. II, 779-784 (1957).
- Günther, F.W.,
Bube, F.W.:
Zur Diagnostik und Therapie der perakuten
haemolytischen Anemie in Verbindung mit
der Thrombocytopenie durch Autoimmunkör-
per (Evans-Syndrom).
Arch. Kinderheilk. 163, 155-159 (1962).
- Harris, T.N.,
Grimm, E.,
Mertens, E.,
Ehrlich, W.E.:
Role of lymphocyte in antibody formation.
J. exp. Med. 81, 73-83 (1945).
- Harvey, A.M.,
Shulman, L.E.,
Tumulty, R.A.,
Couley, C.L.,
Schoenrich, E.H.:
Systemic lupus erythematosus: a review of
the literature and clinical analysis of
138 cases.
Medicine 33, 291-437 (1954).
- Hektoen, L.:
Influence of x-ray on production of anti-
bodies.
J. infect. Dis. 17: 415-422 (1915).

- Hobbs, J.R.,
Russell, A.,
Worlledge, S.M.:
Dysgammaglobulinemia type IV C
Clin. exp. Immunol. 2, 589-599 (1967).
- Holland, P.V.,
Meuken, M.,
Berlin, N.I.:
Autoimmune hemolytic anemia, acute
leukemia and carcinoma of the lung. Sodium
phosphate P₃₂ treatment of polycythemia
vera.
Arch. intern. Med. 120/3, 341-344 (1967).
- Holmes, M.C.,
Burnet, F.M.:
The natural history of autoimmune disease
in NZB mice. A comparison with the pattern
of human autoimmune manifestations.
Ann. intern. Med. 59, 265-276 (1963).
- Homberg, J.C.,
Gerbai, A.,
Rochant, H.,
Najman, A.,
Combrisson, A.,
Salmon, Ch.,
Duhamel, G.,
André, R.:
Implications cliniques de la nouvelle
classification immunologique des ané-
mies hémolytiques avec autoanticorps.
Nouv. Rév. franc. Hémat. 7/3, 407-414
(1967).
- Homberg, J.C.,
Bonnet-Gajdos, M.,
Salmon, C.:
Transient C'gM hemolytic anemia in
children following Rhinopharyngitis.
Nouv. Rév. franc. Hémat. 10/1, 9-17
(1970).
- Illis, L.:
Association of peripheral neuritis with
autoimmune disease.
Brit. med. J. 5308, 835-836 (1962).
- Jacob, H.S.,
Jandl, J.H.:
Effects of sulfhydryl inhibition on red
blood cells. I. Mechanism of hemolysis.
J. Clin. Invest. 41, 779-792 (1962 a).
- Jacob, H.S.,
Jandl, J.H.:
Effects of sulfhydryl inhibition on red
blood cells. II. Studies in vivo.
J. Clin. Invest. 41, 1514-1523 (1962 b).

- Jandl, J.H.: Symposium on disorders of the red cell. The pathophysiology of hemolytic anemias (a foreword). Amer. J. Med. 41, 657-665 (1966).
- Jandl, J.H., Greenberg, M.S., Yonemoto, R.H., Castle, W.B.: Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. Clin. Invest. 35, 842-867 (1956).
- Jandl, J.H., Castle, W.B., Jones, A.R.: The destruction of red cells by antibodies in man I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanisms. J. Clin. Invest. 36, 1428-1459 (1957).
- Jandl, J.H., Kaplan, M.E.: The destruction of red cells by antibodies in man. III. Quantitative factors influencing the patterns of hemolysis in vivo. J. Clin. Invest. 39, 2, 1145-1156 (1960).
- Jandl, J.H., Simmons, R.L., Castle, W.B.: Red cell filtration and pathogenesis of certain hemolytic anemias. Blood 18, 2, 133-148 (1961).
- Jandl, J.H., Files, N.M., Barnett, S.B., Mac Donald, R.A.: Proliferative response of the spleen and liver to hemolysis. J. exp. Med. 122, 299-326 (1965).
- Kaplan, H.S., Smithers, D.W.: Autoimmunity in man and homologous disease in mice in relation to the malignant lymphomas. Lancet 2, 1-4 (1959).
- Khumbanonda, M., Horowitz, H.I., Eyster, M.E.: Coombs positive hemolytic anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Amer. J. med. Sci. 258/2, 89-93 (1969).

- Kissmeyer-Nielssen, F.,
Bichel, J.,
Bjerre Hansen, P.:
Specific auto-antibodies in immuno-
hemolytic anemia.
Acta Haemat. (Basel) 15, 189-201 (1956).
- Kopmeyer, J.:
Familial occurrence of immunethrombocyto-
penia and systemic lupus erythematosus.
Mich. Med. 64, 261-264 (1965).
- Kuroyanagi, T.,
Sassa, S.,
Nakao, K.:
Autoimmune hemolytic anemia terminating
in the aplasia of bone marrow associated
with agranulocytosis and leukemoid
reaction.
Haemat. Jap. 30/7, 939-946 (1967).
- Leddy, J.P.,
Bakemeier, R.F.:
A relationship of direct Coombs test pat-
tern to autoantibody specificity in
acquired hemolytic anemia.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)
125/3, 808-811 (1967).
- Lee, F.J.,
Jenkins, G.C.,
Hughes, D.I.D.,
Kazantzis, G.:
Pernicious anemia, myxoedema, and hypo-
gammaglobulinemia.
Brit. med. J. 5383, 598-602 (1964).
- Lewis, F.B.,
Schwartz, R.S.,
Dameshek, W.:
X-radiation and alkylating agents as
possible "trigger" mechanism in the
autoimmune complications of malignant
lymphoproliferative disease.
Clin. exp. Immunol. 1: 3-11 (1966).
- Lind, J.:
Acute hemolytic anemia and hemorrhagic
diathesis in the osteomyelofibrotic
syndrome.
Acta Haemat. (Basel) 23: 247-256 (1960).
- Loutit, J.F.,
Mollison, P.C.:
Hemolytic icterus (acholic jaundice),
congenital and acquired.
J. Path. Bact. 58: 711-728 (1946).

- Mackay, I.R.,
Masel, M.,
Burnet, F.M.:
Thymic abnormality in systemic lupus erythematosus.
Aust. Ann. Med. 13, 5-14 (1964).
- Maldonado, N.J.,
Haddock, J.,
Perez-Santiago, E.:
Autoimmune hemolytic anemia in chronic granulocytic leukemia.
Blood 30, 518-521 (1967).
- Marchi, A.G.,
Massimo, L.:
Case of chronic neutropenia and AIHA in a 2 1/2 year old child.
Minerva pediat. 21/23, 1045-1050 (1969).
- Marmont, A.,
Fusco, F.:
Leukemia linfatia cronica, anemia autoimmune emolitica ed ipogammaglobulinemia.
Minerva med. 57, 1247-1251 (1966).
- Matthews, R.S.:
Idiopathic autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura associated with diffuse hypergammaglobulinemia, amyloidosis, hypoalbuminemia and plasmocytosis.
Amer. J. Med. 39, 972-984 (1965).
- Michael, S.R.,
Vural, I.L.,
Bassen, F.A.:
Hematologic aspects of disseminated lupus erythematosus.
Blood 6, 1059-1072 (1951).
- Miescher, P.,
v. Rechenberg, H.K.,
Berger, J.,
Holländer, L.:
Hämolytische Anaemie bei Ovarialtumor.
Schweiz. med. Wschr. 20, 498-500 (1958).
- Miller, D.G.:
The association of immune disease and malignant lymphoma.
Ann. intern. Med. 66/3, 507-521 (1967).

- Miller, J.F.A.P.: Immunological function of the thymus.
Lancet 2, 748-749 (1961).
- Molaro, G.L.,
Barillari, B.: L'anemia emolitica autoimmune secondaria nel corso delle reticulosi maligne.
Riv. Emoter. Immunoemat. 9, 203-230 (1962).
- Mollison, P.L.,
Hughes-Jones, N.C.: Sites of removal of incompatible red cells from the circulation.
Vox Sang, (Basel) 3: 243-251 (1958).
- Mollison, P.L.: Blood group antibodies and red cell destruction.
Brit. med. J. 2, 1035, 1123-1130 (1959).
- Mollison, P.L.: The reticuloendothelial system and red cell destruction.
Proc. roy. Soc. Med. 55, 915-920 (1962 a).
- Mollison, P.L.: Destruction of incompatible red cells in vivo in relation to antibody characteristics.
In: Mechanisms of cell and tissue damage produced by immune reactions. p. 267
Edited by Graber, P. and Miescher P.
Basel 1962 b, Schwabe Verlag.
- Mortensen, E.: Studies on the osmotic fragility of normal human erythrocytes. III: The effect of incubation on the fragility of erythrocytes.
Acta med. scand. 174, 289 und 299 (1963).
- Murphy, J.B.,
Sturm, E.: Comparison of effects of x-ray and dry heat on antibody formation.
J. exp. Med. 41: 245-255 (1925).
- Ofuji, T.,
Schwartz, R.,
Dameshek, W.: The cellular site of antibody formation in autoimmune hematological disorders.
Proc. 8th. Cong. intern. Soc. Haematol. (1960). Grune and Stratton, Tokyo p. 356
New York 1962.

- Oliner, H.,
Schwartz, R.,
Dameshek, W.:
Studies in experimental autoimmune disorders. I.
Blood 17: 20-44 (1961).
- Osoba, D.,
Miller, J.F.A.P.:
Evidence for a humoral thymus factor responsible for the manifestation of immunological faculty.
Nature 199, 653-654 (1963).
- Page, A.R.,
Hausen, A.E.,
Good, R.A.:
Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia.
Blood 21: 197-206 (1963).
- Peterson, R.D.A.,
Kelly, W.D.,
Good, R.A.:
Ataxia telangiectasia. Its association with a defective thymus, immunological deficiency disease, and malignancy.
Lancet 1: 1189-1193 (1964).
- Pirofsky, B.:
Studies on leukemic leukocyte extracts.
J. Lab. clin. Med. 48: 745-753 (1956).
- Pirofsky, B.:
Autoimmune hemolytic anemia and neoplasia of the retikuloendothelium.
Ann. intern. Med. 68: 109-121 (1968).
- Pirofsky, B.,
Vaughan, M.:
Addisonian pernicious anemia with positive antiglobulin test. A multiple autoimmune disease syndrome.
Amer. J. clin. Path. 50, 459-466 (1968).
- Pisciotta, A.V.:
Cold hemagglutination in acute and chronic hemolytic syndromes.
Blood 10, 295-311 (1955).
- Pisciotta, A.V.,
Gilibert, J.J.,
Greenwalt, T.J.,
Engstrom, W.W.:
Acute hemolytic anemia in disseminated lupus erythematosus. Treatment with cortisone. Report of a case.
Ann. Clin. Pathol. 21, 1139-1144 (1951).

- Pisciotta, A.V.,
Hirschboeck, J.S.:
Therapeutic considerations in chronic lymphocytic leukemia; special reference to the natural course of the disease.
Arch. intern. Med. 99, 334-335 (1957).
- Pisciotta, A.V.,
Jermain, L.F.,
Hinz, J.E.:
Chronic lymphocytic leukemia hypogammaglobulinemia and autoimmune hemolytic anemia. An experiment of nature.
Blood 15, 748-757 (1960).
- Rappaport, H.,
Johnson, F.B.:
Intracellular protein resembling Russel bodies in malignant lymphomas associated with acquired hemolytic anemia.
Blood 10, 132-144 (1955).
- Rappaport, H.,
Crosby, W.H.:
Autoimmune hemolytic anemia. II.
Amer. J. Path. 33, 1, 429-449 (1957).
- Richmond, J.,
Woodruff, M.F.A.,
Cumming, R.A.,
Donald, K.W.:
A case of idiopathic thrombocytopenia and AIHA treated with thymic irradiation and by administration of imuran and actinomycin C.
Lancet 2, 125-128 (1963).
- Rifkind, R.A.:
Destruction of injured red cells in vivo.
Amer. J. Med. 41, 711-723 (1966).
- Robbins, J.B.,
Skinner, R.G.,
Pearson, H.A.:
AIHA in a child with congenital x-linked hypogammaglobulinemia.
New Engl. J. Med. 280/2, 75-79 (1969).
- Rosen, F.S.,
Janaway, C.A.:
The gammaglobulins. III: The antibody deficiency syndromes.
New Engl. J. Med. 275: 709-715 (1966).
- Rosenthal, M.C.,
Pisciotta, A.V.,
Komninos, Z.D.,
Goldenberg, H.,
Dameshek, W.:
The autoimmune hemolytic anemia of malignant lymphocytic disease.
Blood 10, 197-227 (1955).

- Ross, J.F.,
Crockett, C.L.Jr.,
Emerson, C.P.:
The mechanism of anemia in leukemia and lymphoma.
J. Clin. Invest. 30: 668-669 (1951).
- Rosse, W.F.:
Quantitative immunology of AIHA.
J. Clin. Invest. 50/4, 734-743 (1971).
- Rous, P.:
Destruction of the red corpuscles in health and disease.
Physiol. Rev. 3: 75-105 (1923).
- Sage, R.E.,
Forbes, I.J.:
A case of multiple autoimmune disease, lymphoid proliferation and hypergamma-globulinemia.
Blood 31, 536-548 (1968).
- Salmon, Ch.,
Gerbai, A.,
Homberg, J.C.:
Acquisitions récentes sur les autoanticorps d'anémies hémolytiques acquises.
Transfusion 10/2, 143-156 (1967).
- Sarles, H.E.,
Levin, W.C.:
Role of splenectomy in management of acquired autoimmune hemolytic anemia complicating systemic lupus erythematosus.
Amer. J. Med. 26, 547-554 (1959).
- Schubothé, H.:
Autoaggressionskrankheiten des Blutes.
Klinik der Gegenwart 1, 451-486 (1955).
- Schubothé, H.:
Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper.
Bibl. haemat. (Basel) (Suppl. ad Acta Haemat.) 8, (1958).
- Schubothé, H.:
Die cytotropen Autoaggressionskrankheiten des Blutes.
Internist 6, 3, 148-154 (1965).

- Schubotho, H.: Das Phänomen der Variabilität erythrocytärer Antikörper.
Verhandlung Deutsche Gesellschaft Inn. Med. 74, 506-509 (1968).
- Schubotho, H.: Autoimmunisierung gegen menschliche Blutzellen.
In: Autoimmunerkrankungen in der Hämatologie, Stobbe, H. u. Stieglitz, R., Akademieverlag Berlin, 9-17 (1969).
- Schubotho, H.,
Rajn, S.,
Wendt, F.: Hyperplasie lymphoider Retikulumzellen im Knochenmark bei idiopathischen autoimmunhaemolytischen Anämien vom Wärmeantikörpertyp.
Klin. Wschr. 44, 1319-1320 (1966).
- Schwartz, R.S.,
Beldotti, L.: Malignant lymphomas following allogenic disease transition from an immunological to a neoplastic disorder.
Science 149, 1511-1514 (1965).
- Scott, R.B.,
Robb-Smith, A.H.T.: Histiocytic medullary reticulosis.
Lancet 2, 194-198 (1939).
- Seaman, A.J.,
Koler, R.D.,
Pirofsky, B.,
Osgood, E.E.: Incidence and treatment of acquired hemolytic anemia complicating chronic lymphocytic leukemia.
Proc. 6th. Internat. Congr. Internat. Soc. Hemat., Boston 1956, p. 857
- Seip, M.: Systemic lupus erythematosus in pregnancy with hemolytic anemia, leukopenia and thrombocytopenia in mother and her newborn infant.
Arch. Dis. Childh. 364-366 (1960).
- Seip, M.,
Harboe, M.,
Cyrin, K.: Chronic AIHA in childhood with cold AB, aplastic crises and familial occurrence.
Acta paediat. scand. 58/3, 275-280 (1969).

- Sgandurra, A.: Leukocyte iso- and autoimmunisation in Hodgkin's disease.
Minerva med. 59/54, 3045-3048 (1968).
- Shearn, M.A.,
Pirofsky, B.: Disseminated lupus erythematosus.
Arch. intern. Med. 90, 790-807 (1952).
- Shulman, L.E.,
Harvey, A.M.: Hashimoto's thyreoiditis in false positive reactors to the test for syphilis.
Amer. J. Med. 36, 174-186 (1964).
- Siegenthaler, W.: Über eine immunkörperbedingte HA nach Viruspneumonie.
Schweiz. med. Wschr. 82, 1100 (1952).
- Singer, K.,
Dameshek, W.: Symptomatic hemolytic anemia.
Ann. intern. Med. 15: 544-563 (1941).
- Smith, O.S.,
Abell, J.D.,
Cast, I.P.: Autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia complicating infectious mononucleosis.
Brit. med. J. 5339, 1210-1211 (1963).
- Smithers, D.W.: Tumours of the thyreoid gland in relation to some general concepts of neoplasia.
J. Fac. Radiol. London 10, 3-16 (1959).
- Soothill, J.F.: Quantitative disturbances of plasma proteins in disease.
Lect. scient. Basis Med. 276-303 (1967).
- Speiser, P.: Some remarks on human erythrocytic auto-antibodies.
Z. Immun.-Forsch. 132/2, 113-124 (1967).

Stats, D.,
Rosenthal, N.,
Wassermann, L.R.:

Hemolytic anemia associated with malignant diseases.
Amer. J. clin. Path. 17, 585-613 (1947).

Stoelinga, G.B.A.,
Van Münster, P.J.J.,
Slooff, J.P.:

Antibody deficiency syndrome and AIHA in a boy with isolated IgM deficiency dysimmunoglobulinemia type 5.
Acta paediat. scand. 58, 352-362 (1969).

Straub, E.,
Sachtleben, P.:

Autoaggressive Antikörper bei AK-Mangel-syndrom.
Mschr. Kinderheilk. 115, 453 (1967).

Sundermann, A.,
Mey U.:

Die Bedeutung der Milz bei der experimentellen AIHA. Weitere Untersuchungen zur Lokalisation der AK-Bildung.
Folia haemat. (Leipzig) 86/2, 190-196 (1966).

Sundermann, A.,
Meister, H.,
Mey, U.:

Untersuchungen zur Bedeutung der Milz im immunologischen Geschehen.
Blut 19/9, 544-588 (1969).

Swisher, S.N.:

Acquired hemolytic disease.
Postgrad. Med. 40/4, 378-386 (1966).

Swisher, S.N.,
Trabold, N.,
Leddy, J.P.,
Vaughan, T.H.:

Clinical correlations of the direct antiglobulin reaction.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 124: 441-447 (1965).

Tan, E.M.,
Chaplin, Jr. H.:

Antinuclear antibodies in Coombs-positive acquired hemolytic anemia.
Vox Sang. (Basel) 15/3, 161-170 (1968).

- Tattersall, M.H.N.: Thrombocytopenic purpura with autoimmune hemolytic anemia successfully treated with mercaptopurine.
Brit. med. J. 3/5557, 93-94 (1967).
- Tiagi, G.K.,
Navani, H.,
Hain, S.C.: Acquired hemolytic anemia of cold antibody type associated with lymphosarkoma.
Indian J. med. Sci. 16, 330-336 (1962).
- Tobin, M.S.,
Argano, S.A.P.: Prolonged survival in abdominal lymphosarkoma with very late onset of auto-immune hemolytic anemia.
N. Y. St. J. Med. 1, 1132-1134 (1967).
- Traverso, M.,
Giralt, E.G.,
Adlerstein, C.: Anemia hemolytica adquirida en el lupus eritematoso disseminado en la infancia.
Medicina (B. Aires) 24, 281-284 (1964).
- Tsunakawa, S.: Histometry and histopathology of the spleen in immunohematological diseases.
Acta haemat. jap. 31/6 1066-1081 (1968).
- Ullmann, J.E.,
Gordon, C.S.: The removal of in vitro damaged erythrocytes from the circulation of normal and splenectomized rats.
Blood 26, 49-62 (1965).
- Varet, B.: Les souris NZB.
Path. et Biol. 16, 885-892 (1968).
- Vettori, G.,
Erle, G.: Anemia emolitica autoimmune acquisita sintomatica die reticulosarkoma.
Policlinico Sez. prat. 73, 637-642 (1966).
- Videbaek, A.: Some clinical aspects of leukemia.
Acta haemat. (Basel) 24, 54-58 (1960).
- Videbaek, A.: Primary (idiopathic) autoimmune hemolytic anemia.
Acta med. scand. 171, 449-462 (1962 a).

- Videbaek, A.: Autoimmunehemolytic anemia in some malignant systemic diseases.
Acta med. scand. 171, 463-476 (1962 b).
- Videbaek, A.: Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus.
Acta med. scand. 171, 184-194 (1962 c).
- Vivell, O.: Ergebnisse virologischer Studien bei Fällen von akuter hämolytischer Anämie (Lederer-Brill).
Mschr. Kinderheilk. 102, 113-115 (1954).
- Voisin, G.A.: Hypersensibilité cellulaire et anticorps humoraux dans les immunités anti-tissu (auto-immunité et immunité de transplantation).
Rev. franc. Etud. clin. biol. 9, 326-339 (1964).
- De Vriess, J.: Hemolytic anemia en maligne reticulose.
Ned. T. Geneesk. 110, 521-523 (1966).
- Wasserman, L.R., Stats, D., Schwartz, L., Fudenberg, H.: Symptomatic and hemopathic hemolytic anemia.
Amer. J. Med. 18, 961-989 (1955).
- Watson, C.J.: Hemolytic jaundice and macrocytic hemolytic anemia: certain observations in a series of 35 cases.
Ann. intern. Med. 12, 1782-1796 (1939).
- Wechsler, L., Zachavi, J.: The latent period of acute leukemia.
Israel J. med. Sci. 2, 355-358 (1966).

- Weiner, W.: To be or not to be an antibody. The "agent" in autoimmune hemolytic anemia.
Blood 14, 1057-1062 (1959).
- Welch, C.S.,
Dameshek, W.: Splenectomy in blood dyscrasias.
New Engl. J. Med. 242, 601-606 (1950).
- White, A.,
Dougherty, T.F.: Influence of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue structure in relation to serum proteins.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 56, 26-27 (1944).
- Wiener, A.S.,
Gordon, E.B.,
Gallop, C.: Studies on autoantibodies in human sera.
J. Immunol. 71, 58-65 (1953).
- Wilmer, M.J.,
Russell, P.A.: Autoimmune hemolytic anemia in an infant treated by thymectomy.
Lancet 2/2, 915-917 (1963).
- Widal, F.,
Abrami, P.,
Brulé, M.: Les ictères d'origine hémolytiques.
Arch. Mal. Coeur 1, 193-231 (1908).
- Zuelzer, W.W.,
Mastrangelo, R.,
Stulberg, C.S.: Autoimmune hemolytic anemia. Natural history and viral immunologic interaction in childhood.
Amer. J. Med. 49, 80-93 (1970).
- Yam, L. T.,
Rudski, S.,
Busch, S.,
Latham, S.E.: Ovarian neoplasm associated with autoimmune-hemolytic anemia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 207-211 (1966).

8. ABKÜRZUNGEN

ACTH	-	Adrenocorticotropes Hormon
Ag	-	Antigen
AGCT	-	Antiglobulinkonsumptionstest
Agr.	-	Agranulocytose
AK	-	Antikörper
AIHA	-	Autoimmunhämolytische Anämie
AML	-	akute myeloische Leukämie
ASH	-	Agglutination sensibilisierter Hammelerythrocyten
AZ	-	Allgemeinzustand
BSG	-	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C'	-	Komplement
Ca	-	Karzinom
chron.	-	chronisch
CLL	-	chronische lymphatische Leukämie
CML	-	chronische myeloische Leukämie
CRP	-	C-reaktives Protein
dir.	-	direkt
Ery	-	Erythrocyt
HA	-	hämolytische Anämie
Hb	-	Hämoglobin
Hb _E	-	Färbekoeffizient
HMV	-	Herzminutenvolumen
IgM	-	Immunglobulin M

ind.	-	indirekt
i.S.	-	im Serum
ITP	-	Idiopathische thrombocytopenische Purpura
KM	-	Knochenmark
LED	-	Lupus erythematodes disseminatus
LK	-	Lymphknoten
LS	-	Lymphosarkom
lymphat.	-	lymphatisch
LyGr.	-	Lymphogranulomatose
M.	-	Morbus
Med.	-	Medizinisch
Morb.	-	Morbus
myel.	-	myeloisch
OMF	-	Osteomyelofibrose
osmot.	-	osmotisch
Panm.	-	Panmyelopathie
PAS	-	Periodic acid Schiff's Reagens
Plasm.	-	Plasmocytom
Reti	-	Retikulocyten
RF	-	Rheumafaktor
RHS	-	Retikulohistiocytares System
RS	-	Retikulosarkom
TP	-	Thrombocytopenie
Ubg	-	Urobilinogen
WaR	-	Wassermann Reaktion

Ich danke an dieser Stelle Herrn Professor Dr. K. Mainzer und Herrn Professor Dr. Dr. K. H. Meyer zum Büschenfelde für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Professor Dr. P. Schölmerich für die Übernahme des Korreferates sowie meinen statistischen Beratern Herrn Dr. H. Fassl und Herrn Dr. E. Foltin.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 21. 4. 1946 als Tochter des Lehrers Eugen Bauer und seiner Frau Barbara, geb. Tannenbaum, in Budapest, Ungarn geboren. Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule und das Staatliche Konservatorium in Budapest. Im Januar 1957 verließen wir Ungarn, um uns nach neunmonatigem Aufenthalt in jugoslawischen Flüchtlingslagern in Mainz niederzulassen. Dort kam ich im September 1957 in die 5. Volksschulklasse, um die deutsche Sprache zu erlernen und setzte meine Ausbildung in der Musik an der Klavier- und Kammermusikklasse des Mainzer Konservatoriums bis 1968 fort. Ostern 1958 wurde ich in das Frauenlob Mädchengymnasium Mainz aufgenommen, wo ich im März 1966 das Abitur absolvierte. Im Sommersemester 1966 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Ich legte dort 1967 das Vorphysikum, 1968 das Physikum und 1971 das Staatsexamen ab.

Am 10. März 1972 heiratete ich den Assistenzarzt Dr. Hartmut Bierbach. Vom 1. April 1972 bis 31. März 1973 arbeitete ich als Medizinalassistentin an der II. Medizinischen Uniklinik Mainz und an der Chirurgischen Poliklinik bzw. der Medizinischen Klinik der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten Bergmannsheil Bochum. Zur Zeit stehe ich in der Facharztausbildung an der Dermatologischen Klinik des Klinikums Essen.

